



**Orlando Delfim C.C.
De Azevedo**

**Avanços Metodológicos na Síntese de Novos
Derivados de Flavonas**



**Orlando Delfim C.C.
De Azevedo**

**Avanços Metodológicos na Síntese de Novos
Derivados de Flavonas**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química - Ramo Química Orgânica e Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e da Doutora Raquel Sofia Grevy Ribeiro Seixas, Investigadora de Pós-Doutoramento de QOPNA da Universidade de Aveiro.

À minha mãe, pai e irmão.

À Catarina.

Tenho-vos sempre no meu pensamento.

o júri

presidente

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva
professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Clementina Maria Moreira dos Santos
professora Adjunta do Instituto Politécnico de Bragança

Doutora Raquel Sofia Grevy Ribeiro Seixas
investigadora de Pós-Doutoramento de QOPNA da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de expressar o meu profundo reconhecimento ao Professor Doutor Artur Silva, orientador desta dissertação, pelos ensinamentos que me transmitiu, pelo apoio essencial que me deu durante o meu percurso académico, pela amizade e franqueza, pela virtuosa paciência que lhe é reconhecida e pelo exemplo que representa para mim, a título pessoal.

À Doutora Raquel Seixas, orientadora desta dissertação, pelos preciosos ensinamentos e conselhos que me transmitiu, pela paciência, pela amizade e boa disposição.

À Sara Tomé, pelo auxílio fundamental que me deu no início deste trabalho, pelas dicas e conselhos que me deu e pela simpatia.

À Professora Doutora Diana Pinto, pela disponibilidade prestada, pelo apoio, pelas inúmeras dicas que me foi transmitindo ao longo deste trabalho e pela compreensão e paciência que teve comigo.

À Professora Doutora Maria da Graça Neves, pela contribuição fundamental que teve na minha formação académica, pelo especial carinho e amizade.

À Doutora Mónica Válega, pelo seu papel fundamental no funcionamento do laboratório, pela simpatia, paciência e disponibilidade.

Ao Doutor Hilário Tavares, agradeço a disponibilidade e o contributo prestados na obtenção dos espectros de RMN.

À Doutora Cristina Barros, agradeço a disponibilidade e o contributo prestados na obtenção dos espectros de massa.

A todos os colegas de laboratório, especialmente à Mónica Fernandes, ao João Pereira, à Doutora Joana Ferreira e à Stephanie Ló.

Gostaria de expressar o meu reconhecimento a alguns colegas que, de uma ou de outra forma, me ajudaram durante este trabalho, nos quais se incluem o Doutor Samuel Guieu, o Doutor Flávio Figueira, a Doutora Eduarda Silva, a Djenisa Rocha e a Doutora Mafalda Pereira.

palavras-chave

8-iodoflavonas, ciclodesidrogenação, iodação, I₂, DMSO, (*E*)-8-estirilflavonas, reação de Heck, estirilflavonas poli-hidroxiladas, desmetilação.

resumo

As estirilflavonas poli-hidroxiladas são compostos heterocíclicos de natureza polifenólica que suscitam interesse devido à atividade biológica que possuem atuando, por exemplo, como antioxidantes. O desenvolvimento de novas rotas de síntese de estirilflavonas constitui um desafio e é neste contexto que se têm efetuado vários estudos sobre a aplicação de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio, como a reação de Heck, na preparação deste tipo de compostos.

Nesta dissertação reporta-se a síntese de (*E*)-8-estirilflavonas através da reação de Heck de 8-iodoflavonas com derivados de estireno com rendimentos excelentes, descrevendo-se um estudo no qual se optimizaram as condições experimentais desta reação. Adicionalmente, descrevem-se duas tentativas de desmetilação da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona. As 8-iodoflavonas foram preparadas com elevada regioseletividade através da ciclização oxidativa/iodação das (*E*)-2'-hidroxicalconas correspondentes por aplicação do sistema de reagentes I₂/DMSO. A propósito, descreve-se um estudo de ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxi-4',4',6'-trimetoxicalcona, no qual se testou a aplicação do sistema de reagentes I₂/DMSO na síntese de iodoflavonas em reações *one-pot*. As (*E*)-2'-hidroxicalconas foram sintetizadas através da condensação aldólica catalisada por base entre a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona, previamente preparada, e derivados de benzaldeído.

A caracterização estrutural da maioria dos compostos obtidos neste trabalho foi efetuada com base em estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), nomeadamente de ¹H e ¹³C, e, sempre que possível, em estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC e HMBC), bem como em estudos de espectrometria de massa (EM).

keywords

8-iodoflavones, cyclodehydrogenation, iodination, I₂, DMSO, (*E*)-8-styrylflavones, Heck reaction, polyhydroxylated styrylflavones, demethylation.

abstract

Polyhydroxylated styrylflavones are heterocyclic compounds of polyphenolic nature that have gained interest due to their biological activity, e.g., acting as antioxidants. The development of new synthetic routes of styrylflavones is a challenge, therefore several studies have been conducted on the application of palladium catalysed cross-coupling reactions, such as Heck reaction, in the synthesis of these compounds.

In this work it is reported the synthesis of (*E*)-8-styrylflavones through the Heck reaction of 8-iodoflavones with styrene derivatives with excellent yields. A study to optimize the experimental conditions of the Heck reaction is performed and described. Additionally, it is described two demethylation assays of (*E*)-8-[2-(4-methoxyphenyl)vinyl]-4',5,7-trimethoxyflavone. The 8-iodoflavones were prepared with high regioselectivity by cyclodehydrogenation/iodination of (*E*)-2'-hydroxychalcones with I₂/DMSO. It is also described a study of the cyclodehydrogenation/iodination of (*E*)-2'-hydroxy-4,4',6'-trimethoxychalcone using I₂/DMSO as the reagent system in the synthesis of iodoflavones in one-pot reactions. The (*E*)-2'-hydroxychalcones were synthesized by base-catalyzed aldol reactions of 2'-hydroxy-4',6'-dimethoxyacetophenone, previously prepared, with benzaldehyde derivatives.

The structural characterization of most of the compounds obtained in this work was based on studies of nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), namely ¹H and ¹³C and, when possible, on two-dimensional heteronuclear studies (HSQC and HMBC), as well as on mass spectrometry studies (MS).

LISTA DE ABREVIATURAS

acac	Acetilacetato
AcOH	Ácido acético
aq.	Aquoso
Bn	Benzilo
C_(53a)	Concentração da (<i>E</i>)-2'-hidroxicalcona (53a) em dimetilsulfóxido (em mg/mL)
CAN	Nitrato de cério(IV) e amónio (do inglês <i>Cerium(IV) ammonium nitrate</i>)
cat	Catalítico
CoA	Coenzima A
cont.	Continuação
COX-2	Ciclooxigenase-2
δ	Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
Δδ	Diferença de desvios químicos (em ppm)
d	duplete
DBA	Dibenzilidenoacetona
dd	Duplo duplete
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMS	Dimetilsulfureto
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	2,2-Difenil-1-picril-hidrazilo
e.g.	<i>Exempli gratia</i>
EM	Espetrometria de massa
equiv	Equivalente
ESI	Ionização por eletrospray (do inglês <i>Electrospray ionization</i>)

Lista de Abreviaturas

Et	Etilo
etc.	<i>Et cetera</i>
FNS I	Flavona sintase I
FNS II	Flavona sintase II
η	Rendimento
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês <i>Human immunodeficiency virus</i>)
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (do inglês <i>Heteronuclear multiple-bond coherence</i>)
HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (do inglês <i>Heteronuclear single quantum coherence</i>)
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível (do inglês <i>Inducible nitric oxide synthase</i>)
int.rel.	Intensidade relativa
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
J	Constante de acoplamento (em Hz)
LDA	Diisopropilamida de lítio (do inglês <i>Lithium diisopropylamide</i>)
LPS	Lipopolissacarídeo
lit.	Literatura
m	Multiplete
m/z	Relação massa/carga (espetrometria de massa)
Me	Metilo
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (do inglês <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>)
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimida
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
p.e.	Por exemplo
p.f.	Ponto de fusão

Lista de Abreviaturas

Ph	Fenilo (do inglês <i>Phenyl</i>)
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
ROS	Espécies reativas de oxigénio (do inglês <i>Reactive oxygen species</i>)
s	Singuleto
S_N2	Substituição nucleofílica bimolecular
T	Temperatura
TBAB	Brometo de tetrabutylamónio (do inglês <i>Tetrabutylammonium bromide</i>)
TEA	Trietilamina
temp. amb.	Temperatura ambiente
TLC	Cromatografia de camada fina (do inglês <i>Thin layer chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano
TPP	Trifenilfosfina (do inglês <i>Triphenylphosphine</i>)
UV	Ultravioleta
UVB	Ultravioleta B

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos.....	ix
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
Lista de Abreviaturas.....	xv
Índice Geral.....	xviii

Capítulo 1 - Introdução	1
1.1 - Prefácio.....	3
1.2 - Nomenclatura	3
1.2.1 - Flavonoides	3
1.2.1.1 - Calconas.....	4
1.2.1.2 - Flavonas.....	5
1.3 - Ocorrência, funções e aplicações	5
1.3.1 - Flavonoides	6
1.3.1.1 - Calconas.....	8
1.3.1.2 - Flavonas.....	11
1.4 - Métodos de síntese	13
1.4.1 - Metilação de 2'-hidroxiacetofenonas	13

1.4.2 - Síntese de 2'-hidroxicalconas.....	14
1.4.2.1 - Condensação aldólica entre derivados de acetofenona e de benzaldeído.....	14
1.4.3 - Síntese de flavonas.....	15
1.4.3.1 - Ciclodesidrogenação de (<i>E</i>)-2'-hidroxicalconas catalisada por iodo molecular.....	16
1.4.3.2 - Métodos de síntese de derivados iodados de flavonas.....	20
1.4.4 - Síntese de estilflavonas.....	25
1.4.4.1 - Introdução à reação de Heck.....	25
1.4.4.2 - Síntese de estilflavonas através de reações de Heck.....	28
1.4.5 - Desmetilação de éteres arilmetílicos.....	31
Capítulo 2 - Métodos de Síntese de Derivados de Flavonas.....	33
2.1 - Prefácio.....	35
2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas.....	35
2.2.1 - Dimetilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (10).....	35
2.2.2 - Síntese de (<i>E</i>)-2'-hidroxicalconas por condensação aldólica de derivados de benzaldeído e de acetofenona catalisada por base.....	36
2.2.3 - Estudos de ciclização oxidativa/iodação de (<i>E</i>)-2'-hidroxicalconas com I ₂ /DMSO.....	37
2.3 - Estudos de síntese de (<i>E</i>)-8-estilflavonas através da reação de Heck.....	45

2.4 - Síntese de (<i>E</i>)-8-estirilflavonas poli-hidroxiladas.....	50
2.5 - Caracterização estrutural dos compostos sintetizados.....	51
2.5.1 - Caracterização estrutural da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (11)....	51
2.5.2 - Caracterização estrutural de (<i>E</i>)-2'-hidroxicalconas.....	52
2.5.3 - Caracterização estrutural de flavonas.....	57
2.5.4 - Caracterização estrutural da α -hidroxi-7-iodo-4,4',6-trimetoxiaurona (59).....	62
2.5.5 - Caracterização estrutural do ácido 4-metoxibenzóico (65).....	64
2.5.6 - Caracterização estrutural de (<i>E</i>)-8-estirilflavonas.....	64
2.5.7 - Caracterização estrutural de produtos resultantes do acoplamento- α	70
2.5.8 - Caracterização da mistura resultante da reação de desmetilação da (<i>E</i>)-8- [2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (69a).....	72
Capítulo 3 - Conclusões Gerais e Perspetivas Futuras.....	75
3 - Conclusões gerais e perspetivas futuras.....	77
Capítulo 4 - Parte Experimental.....	79
4.1 - Reagentes e equipamentos utilizados.....	81
4.2 - Síntese da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (11).....	82
4.3 - Síntese da (<i>E</i>)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (53a) e da (<i>E</i>)-2'-hidroxi-	

3,4,4',6' - tetrametoxicalcona (53b).....	83
4.4 - Síntese da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (54a).....	85
4.5 - Síntese da 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (54b).....	88
4.6 - Síntese da (<i>E</i>)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (69a).....	89
4.7 - Síntese da (<i>E</i>)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (69b).....	91
4.8 - Síntese da (<i>E</i>)-8-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (69c).....	94
4.9 - Síntese de (<i>E</i>)-8-estirilflavonas poli-hidroxiladas.....	96
Capítulo 5 - Bibliografia.....	97
5 - Bibliografia.....	99

CAPÍTULO 1 - Introdução

1.1 - Prefácio.

Nesta dissertação de mestrado realizou-se a síntese e caracterização estrutural de novos derivados de flavonas, mais concretamente, sintetizaram-se flavonas iodadas a partir de (*E*)-2'-hidroxicalconas, preparadas previamente, usando o sistema de reagentes I₂/DMSO, fazendo-se depois o acoplamento destas com derivados de estireno através de reações de Heck.

Tendo em conta os objetivos traçados para esta dissertação de mestrado, serão abordados, neste capítulo, assuntos particularmente importantes, como a nomenclatura, a ocorrência natural, as funções biológicas e as aplicações de alguns flavonoides, particularmente daqueles que são objeto deste estudo, bem como os métodos de síntese utilizados neste trabalho.

1.2 - Nomenclatura.

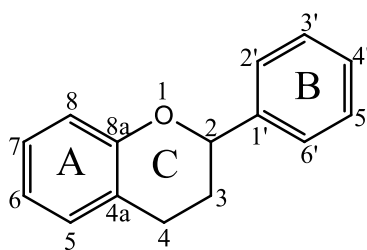
1.2.1 - Flavonoides.

Flavonoide é o nome geral atribuído aos compostos baseados no núcleo flavano (**1**). Este consiste num esqueleto de quinze carbonos (C₆-C₃-C₆), que contém dois grupos fenilo (anéis A e B) conetados por uma cadeia central de três carbonos (anel C).^{1,2}

A estrutura e o arranjo da cadeia central (anel C) é responsável pela diversidade de compostos que integram os flavonoides.¹ Assim, o grupo dos flavonoides pode ser dividido em diversas classes, entre as quais se incluem as antocianinas, as flavonas, os flavonóis, as flavanonas, as calconas, as di-hidrocalconas e os flavanóis.^{2,3}

Os flavonoides podem diferir na saturação e nos padrões de substituição do anel heterocíclico (anel C).⁴ Podem também diferir na localização do anel aromático (anel B) nas posições C-2, C-3 ou C-4 do anel C.⁴ Estes compostos podem ainda ser modificados por hidrogenação, hidroxilação, metilação, metoxilação, *O*- e *C*-glicosilação, etc.²⁻⁴ Existem flavonoides que se distinguem por não manterem o núcleo flavano (**1**) intacto, encontrando-se o anel heterocíclico (anel C) aberto, como é o caso das calconas.⁴

Os flavonoides podem ser monoméricos, diméricos, oligoméricos ou formar polímeros nos quais se inserem os taninos condensados.³



(1)

Os flavonoides podem ter nomes sistemáticos ou semi-sistemáticos, de acordo com a unidade estrutural que contêm.¹ Como é grande o número e a variedade de compostos que integram este grupo de metabolitos secundários, justifica-se apresentar apenas a nomenclatura, utilizada nesta dissertação, das calconas e flavonas, que foram os flavonoides sintetizados no presente trabalho.

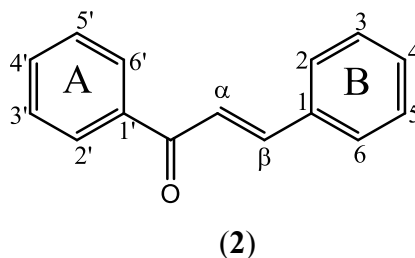
1.2.1.1 - Calconas.

Calcona é o nome semi-sistemático da (*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (2).⁶ As 2'-hidroxicalconas são flavonoides em que os dois anéis aromáticos A e B estão conectados por um sistema carbonílico α,β -insaturado.^{2,4,5}

É importante realçar que, ao contrário de outros flavonoides, as calconas não contêm um anel heterocíclico central (anel C). Podem ainda apresentar vários padrões de substituição nos anéis A e B, como por exemplo hidroxilações, metilações, metoxilações, *O*- e *C*-glicosilações.²

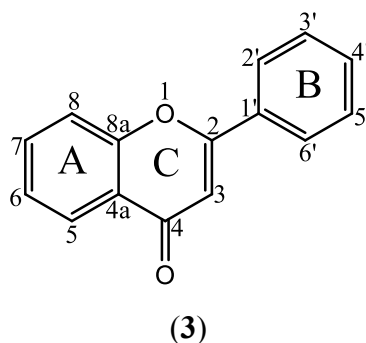
Existe alguma ambiguidade na literatura relativamente à numeração dos átomos de carbono da calcona.^{1,6} A maioria dos autores aplica a regra C-313.2 da IUPAC segundo a qual o anel A é numerado com algarismos árabes com plicas, o anel B é numerado com algarismos árabes sem plicas e os carbonos da insaturação são numerados com letras do alfabeto grego.^{6,7} Alguns autores, usam um sistema alternativo: atribuem algarismos árabes sem plicas ao anel A e algarismos árabes com plicas ao anel B.⁶ Neste trabalho, a numeração das calconas será feita aplicando a regra C-313.2 da IUPAC, tal como está representado em (2), e a nomenclatura utilizada será a semi-sistemática.

1.3 - Ocorrência, funções e aplicações



1.2.1.2 - Flavonas.

As flavonas são uma classe de flavonoides com base no esqueleto da 2-fenil-4*H*-1-benzopirano-4-ona (ou 2-fenil-4*H*-cromen-4-ona) (3), podendo apresentar substituintes em diversas posições dos anéis A e B e na posição 3.⁶



O nome das flavonas deriva do nome do composto base, que já contém um grupo carbonilo. Quando os substituintes estão entre os grupos funcionais com prioridade inferior às cetonas, então os primeiros têm de ser citados como prefixos. Já quando o grupo funcional principal tem uma prioridade superior à cetona, o nome das flavonas deve ser derivado do respectivo núcleo flavano (1). As flavonas que contêm uma subestrutura com mais do que um grupo carbonilo devem ser designadas sistematicamente com base no respectivo hidreto parental modificado com o sufixo apropriado (-diona, -triona, etc.).⁶

A nomenclatura utilizada neste trabalho considera como núcleo principal a flavona, identificando os substituintes como prefixos. A numeração adoptada é a representada em 3.

1.3 - Ocorrência, funções e aplicações.

1.3.1 - Flavonoides.

Os flavonoides constituem um grande grupo de metabolitos secundários polifenólicos abundante nas plantas.^{8,9} Quando presentes, podem ser encontrados em todos os órgãos das plantas, mas estão geralmente mais concentrados nas folhas e nas flores.¹ Ocorrem em várias ervas, como por exemplo na *Achillea millefolium* (**imagem 1**) e na *Viola tricolor* (**imagem 2**), que são conhecidas pelas suas propriedades medicinais.¹⁰ Também existem nas folhas da *Ginkgo biloba* (**imagem 3**), que são usadas na culinária e na medicina tradicional chinesa.^{11,12} Similarmente, os flavonoides estão também presentes na planta *Silybum marianum* (**imagem 4**), comumente chamada de Cardo Mariano, que é uma planta bianual da família *Asteraceae*.¹³ Esta planta ocorre habitualmente no sul da Europa, sendo que os seus frutos são usados para fins medicinais, nomeadamente, no tratamento de problemas hepáticos.¹³ Os flavonoides ocorrem também em diversas frutas, legumes e bebidas.¹⁴ As catequinas, os flavonóis e as proantocianidinas são abundantes na maioria das frutas, enquanto que as flavanonas e as flavonas se restringem mais a citrinos, como a laranja e o limão.¹⁵ Os flavonoides estão presentes em diversos legumes.¹⁵ Por exemplo, a cebola, o bróculo e o tomate são uma fonte importante de flavonóis.¹⁵ O pimentão e a alface contêm flavonas na sua composição.¹⁵ Por seu lado, a malagueta contém, em quantidades mensuráveis, tanto flavonóis como flavonas.¹⁵ As catequinas são os flavonoides mais co-



Imagem 1. *Achillea millefolium*.



Imagem 2. *Viola tricolor*.



Imagem 3. Folhas da *Ginkgo biloba*.

1.3 - Ocorrência, funções e aplicações

muns em bebidas, como por exemplo o sumo de fruta, o chá ou o vinho.¹⁵ Os flavonóis estão também presentes em várias bebidas, enquanto que as flavanonas estão restringidas, tal como acontece nas frutas, a sumos de citrinos, como o sumo de laranja.¹⁵



Imagem 4. Planta *Silybum marianum*.

Etimologicamente, a palavra flavonoide deriva da palavra latinizada *flavus* que significa amarelo.¹⁶ Os flavonoides ocorrem nas plantas geralmente como derivados glicosilados, constituindo os pigmentos responsáveis pelas cores amarela, laranja, vermelha e azul das folhas, flores e frutas das plantas.^{8,16,17} São também responsáveis pela coloração das folhas no outono.¹⁶ Desempenham várias funções vitais no crescimento e no desenvolvimento das plantas. Muitas dessas funções são críticas para a sobrevivência das plantas, como a atração de polinizadores para a polinização e dispersão das sementes, a ação como antioxidantes, a estimulação de bactérias do género *Rhizobium* para a fixação do azoto, a promoção do crescimento do tubo polínico e a reabsorção de minerais das folhas senescentes.^{9,16,18} Alguns flavonoides, como as antocianinas, desempenham uma função vital na proteção das plantas contra a radiação ultravioleta intensa.^{16,18} Outras funções, não menos importantes, incluem a ação dos flavonoides como agentes de defesa contra herbívoros, insetos e agentes patogénicos, na inibição enzimática, como agentes quelantes, no controlo hormonal das plantas, na fotossíntese, no controlo da respiração, como mensageiros químicos em vias de sinalização, etc.^{16,18} O grande número e a variedade de funções que os flavonoides desempenham nas plantas permite justificar a elevada quantidade de energia metabólica investida por estas na síntese destes compostos.¹⁸

Apesar dos flavonoides não serem tão essenciais para os seres humanos como o são para

1.3 - Ocorrência, funções e aplicações

as plantas, a verdade é que integram a dieta humana, sendo que a sua ingestão pode chegar a 1 g/dia.¹⁰ Como tal, muito se tem discutido sobre os efeitos dos flavonoides na saúde humana e sobre as potenciais aplicações destes compostos. Existem vários relatos sobre a atividade biológica dos flavonoides, como a atividade antioxidante,^{17,19,20} antitumoral,²¹⁻²³ anti-inflamatória,²⁴⁻²⁶ antimicrobiana,²⁷⁻²⁹ ansiolítica,^{30,31} cardioprotetora^{32,33} e antiviral.³⁴⁻³⁶ Por conseguinte, existem no mercado muitos produtos que contêm flavonoides, destinados aos mais variados fins. Encontram-se disponíveis alguns fármacos baseados em flavonoides, usados como estimulantes respiratórios e no tratamento de doenças venosas (Daflon[®]). Uma aplicação muito comum é a integração de extratos de plantas, que contêm flavonoides, em formulações de suplementos dietéticos. São componentes de vários cosméticos, como os cremes anti-envelhecimento, dado que desempenham uma ação antioxidante e produzem diversos efeitos ao nível dos capilares sanguíneos.^{37,38} Vários protetores solares contêm flavonoides na sua composição, dada a capacidade que possuem de absorção da radiação ultravioleta de elevada intensidade, protegendo a pele dos raios solares. Por último, de mencionar que alguns flavonoides, por terem atividade antimicrobiana, demonstram possuir potencial biocida.³⁹

1.3.1.1 - Calconas.

As calconas são melhor conhecidas historicamente como sendo os pigmentos amarelos das flores de algumas espécies da *Coreopsis*, como a *Coreopsis lanceolata* (**imagem 5**), e de outras flores da família *Asteraceae*.⁴⁰ De facto, constituem uma das classes de produtos naturais com maior distribuição nas plantas.^{5,41} A ocorrência das calconas não se limita apenas às flores, sendo possível encontrar estes compostos em vários órgãos das plantas, como nas raízes, caules, folhas e frutos.⁴⁰



Imagem 5. *Coreopsis lanceolata*.

1.3 - Ocorrência, funções e aplicações

Ocorrem naturalmente no estado livre ou como derivados glicosilados, formando uma grande variedade de dímeros, oligômeros, adutos de Diels-Alder e conjugados de vários tipos. As calconas naturais podem ainda apresentar diferentes substituintes nos anéis A e B, tais como grupos hidroxilo, metoxilo, metilo e prenilo.⁴⁰

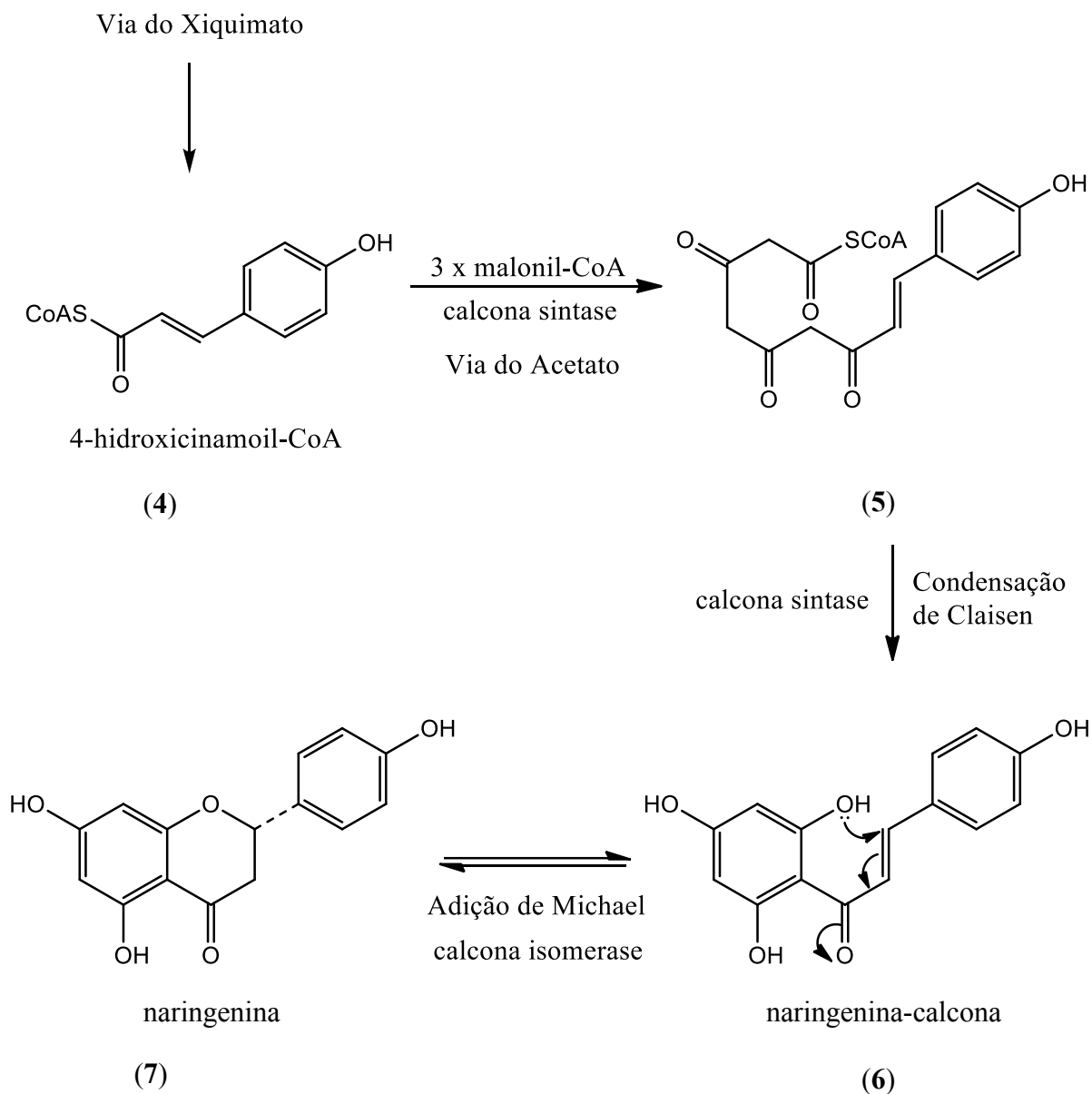
As calconas naturais desempenham várias funções biológicas nas plantas, possuindo, por exemplo, propriedades fitotóxicas,^{42,43} citotóxicas,⁴⁴ leishmanicidas⁴⁴ e antioxidantes.⁴⁵ São também importantes intermediários na biossíntese de outros flavonoides.^{40,46,47}

As 2'-hidroxicalconas são os primeiros precursores C₁₅ a serem formados na biossíntese dos flavonoides.^{46,47} Consequentemente, são de uma grande importância biossintética, atuando como precursores de uma vasta gama de derivados de flavonoides encontrados no reino das plantas.^{46,47} A reação biossintética fundamental consiste na condensação de três moléculas de malonil-CoA com uma molécula de 4-hidroxicinamoil-CoA (**4**), proveniente da via do xiquimato, dando origem ao produto policetônico **5**, que, através de uma reação de Claisen, gera a 2'-hidroxicalcona **6** (**esquema 1**).⁴⁷ Esta última pode, através de uma reação de isomerização estereoespecífica catalisada enzimaticamente, formar uma flavanona enantiomérica.^{46,47} Com base nas flavanonas, como a flavanona **7**, representada no **esquema 1**, todas as outras classes dos flavonoides podem ser geradas, incluindo as isoflavonas, os flavanóis, as antocianidinas, os flavonóis e as flavonas.⁴⁶

As calconas possuem um grande espectro de atividades biológicas. Como consequência das propriedades singulares que possuem, existe um potencial interesse em desenvolver produtos com base em formulações que contenham calconas. Existem calconas, como alguns derivados prenilados e aminados, que, como têm atividade citotóxica, demonstram possuir uma ação antitumoral contra linhas de células tumorais.⁴⁸⁻⁵² Alguns derivados de calconas, como algumas calconas catiónicas, possuem uma forte atividade antimicrobiana, podendo ser exploradas na indústria farmacéutica como potenciais agentes antimicrobianos.⁵³⁻⁵⁵ Algumas 2'-hidroxicalconas, com diferentes padrões de alquilação, demonstram ter uma ação antiviral contra, por exemplo, o vírus influenza⁵⁶ e o vírus do mosaico do tabaco.⁵⁷ De acordo com um estudo recente, a presença de substituintes sacadores de electrões no anel B origina calconas com uma boa atividade pesticida contra a *Plutella xylostella*, uma espécie de traça.⁵⁸ Há também relatos sobre a atividade antimalárica^{59,60} e leishmanicida⁶¹ de alguns derivados de calconas. Alguns estudos indicam que

1.3 - Ocorrência, funções e aplicações

certas calconas atuam como agentes anti-inflamatórios, através da inibição da síntese do óxido nítrico e da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), e através da inibição da expressão da ciclooxigenase-2 (COX-2) nas células estimuladas por lipopolissacarídeos (LPS).^{62,63}



Esquema 1⁴⁷

Outros estudos mostram que muitos derivados de calconas atuam como agentes antioxidantes. Neste sentido, estes podem funcionar como sequestradores de radicais livres está-

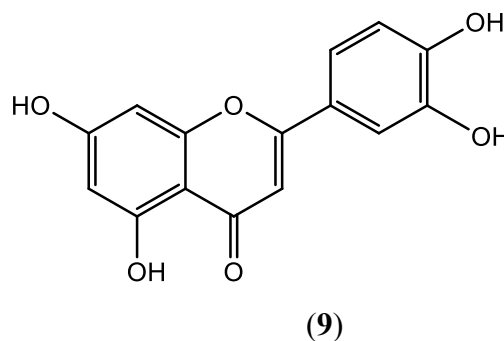
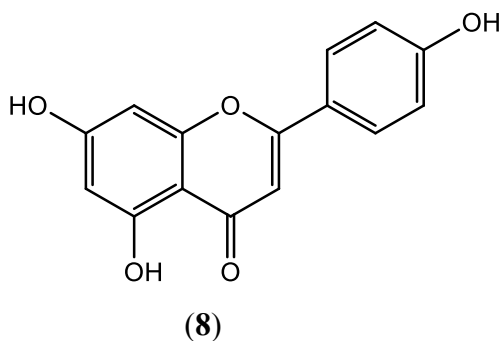
veis (p.e. o DPPH), como sequestradores de espécies reativas de oxigênio (ROS), ou como inibidores da peroxidação lipídica.⁶⁴⁻⁶⁷

1.3.1.2 - Flavonas.

As flavonas formam uma grande classe de metabolitos secundários do grupo dos flavonoides, apresentando uma distribuição alargada no reino vegetal.² Quando presentes, ocorrem em todas as partes das plantas: nas sementes, nas raízes, nos caules, nas folhas, nas flores e nas frutas.⁴⁷ Podem ainda ser encontradas em resinas ou em secreções de folhas e raízes.⁴⁷

As flavonas naturais ocorrem em plantas inferiores (algas verdes), em plantas intermediárias (briófitas e fetos) e em plantas superiores (gimnospermas e angiospermas).²

Tal como outros flavonoides, as flavonas integram a dieta humana, estando presentes em diversos alimentos. A apigenina (**8**) e a luteolina (**9**) são flavonas que se distribuem por várias ervas, legumes e frutas. Ambas ocorrem naturalmente em ervas aromáticas da espécie *Petroselinum crispum*, da família *Apiaceae*, comumente chamada de salsa, que é cultivada por toda a Europa e é usada na dieta alimentar mediterrânica.⁶⁸ Vários legumes possuem ambas as flavonas na sua composição, como é o caso da *Apium graveolens*, usualmente designada de aipo.⁶⁹ As flavonas referidas também ocorrem naturalmente em frutas, como as azeitonas, tendo também sido detetada a luteolina (**9**) no limão.⁷⁰



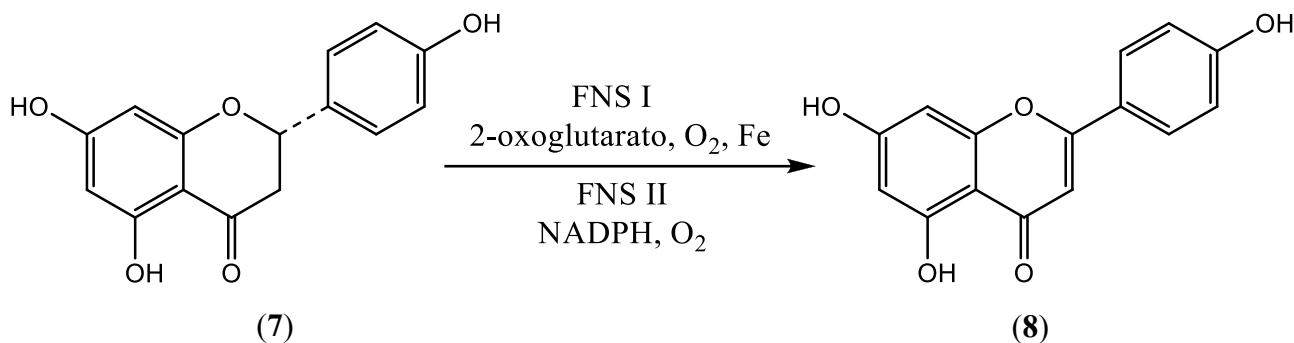
As flavonas naturais podem ocorrer na forma de agliconas, mas encontram-se geralmente ligadas a açúcares na forma de C- e O-glicosídeos.⁷¹ As flavonas C-glicosiladas são menos frequentes que as O-glicosiladas e distinguem-se destas últimas por terem a unidade de açúcar li-

1.3 - Ocorrência, funções e aplicações

gada diretamente, por intermédio do carbono anomérico, à cadeia carbonada das flavonas.⁷² As flavonas naturais podem ainda apresentar diferentes substituintes nas suas estruturas, como por exemplo grupos hidroxilo, cloro, metoxilo, *C*-metilo, *C*- e *O*-prenilo.⁷³

Em termos de biossíntese, as flavonas naturais são formadas diretamente a partir das flavanonas (**esquema 2**).^{46,47} A conversão oxidativa das flavanonas em flavonas, catalisada pelos sistemas enzimáticos flavona sintase I ou II (FNS I ou FNS II), envolve a introdução de uma ligação dupla entre os carbonos 2 e 3.⁴⁷

As flavonas desempenham múltiplas funções biológicas nas plantas, por exemplo, têm uma ação antioxidante,⁷⁴ protegem as plantas da radiação ultravioleta B (UVB),⁷⁵ contribuem para a atração de polinizadores das flores,⁷⁵ atuam como agentes aleloquímicos⁷⁶ e como sinalizadores químicos nas relações simbióticas que existem entre legumes e bactérias do grupo rhizobia.⁷⁷ Apresentam também uma ação contra uma grande variedade de organismos, possuindo atividade inseticida,⁷⁸ herbicida,⁷⁹ moluscicida,⁸⁰ fungicida⁸¹ e bactericida.⁸²



Esquema 2⁴⁷

Para além das funções vitais que desempenham nas plantas, as flavonas são compostos importantes na alimentação e na saúde humana. São várias as atividades biológicas atribuídas às flavonas, muitas das quais imputadas, de uma maneira geral, aos flavonoides, tais como a atividade antimicrobiana,⁸³⁻⁸⁵ antitumoral,^{86,87} analgésica,⁸⁸ anti-HIV⁸⁹ e antimalárica.⁸⁹ Deste modo, as flavonas têm uma potencial aplicação como fármacos na indústria farmacêutica. As flavonas destacam-se, dentro do grupo dos flavonoides, pela atividade antioxidante⁹⁰⁻⁹² e anti-inflamatória.^{93,94} Sendo assim, algumas flavonas podem ser usadas como componentes de cremes anti-envelhecimento e de pomadas anti-inflamatórias. De um modo similar, podem ser usadas co-

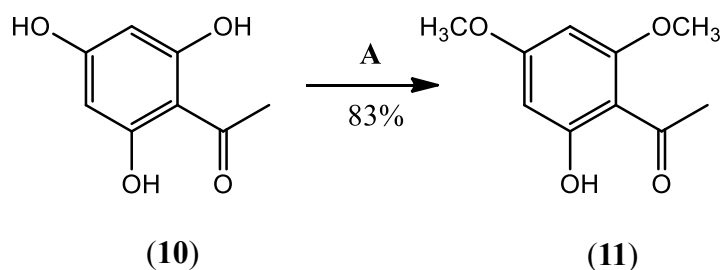
1.4 - Métodos de síntese

mo antioxidantes em formulações de suplementos alimentares. Algumas flavonas, dada a forte capacidade que têm de absorção da radiação UVB, perfilam-se como possíveis componentes de protetores solares. Também na indústria química, várias flavonas têm uma potencial aplicação como pesticidas, como por exemplo agentes herbicidas, inseticidas, moluscicidas, fungicidas e bactericidas.

1.4 - Métodos de síntese.

1.4.1 - Metilação de 2'-hidroxiacetofenonas.

Khanna e Seshadri mostraram ser possível metilar seletivamente 2'-hidroxiacetofenonas com sulfato de dimetilo, na presença de uma base.⁹⁵ Num estudo recente, Shaw *et al.* realizaram a dimetilação seletiva da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**10**) por tratamento com 1,9 equiv molar de sulfato de dimetilo e 1,9 equiv molar de carbonato de potássio, em acetona, à temperatura ambiente, durante 18 horas, formando-se, subsequentemente, a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) com um rendimento final elevado (83%) (**esquema 3**).⁹⁶



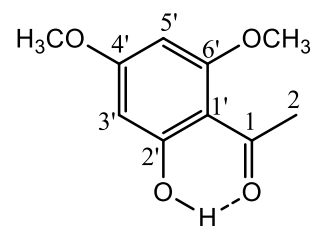
A: (CH₃)₂SO₄ (1,9 equiv molar), K₂CO₃ (1,9 equiv molar), acetona, temp. amb., 18 h.

Esquema 3⁹⁶

Noutro trabalho, realizou-se a síntese da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) por tratamento da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**10**) com 3 equiv molar de sulfato de dimetilo e 6 equiv molar de carbonato de potássio, em acetona, a refluxo, durante 30 minutos, com um

rendimento de 65%.⁹⁷

Esta é uma reação S_N2 regioseletiva, observando-se a metilação seletiva dos grupos hidroxilo das posições C-4' e C-6' da acetofenona **10**. A ligação de hidrogénio que o protão do grupo hidroxilo da posição C-2' forma com o grupo carbonilo dificulta a sua metilação, permitindo a formação da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) com um rendimento elevado.^{1,97} Porém, basta prolongar-se o tempo de reação para além do previsto para se favorecer a formação da 2',4',6'-trimetoxiacetofenona.^{1,97}



(11)

1.4.2 - Síntese de 2'-hidroxicalconas.

1.4.2.1 - Condensação aldólica entre derivados de acetofenona e de benzaldeído.

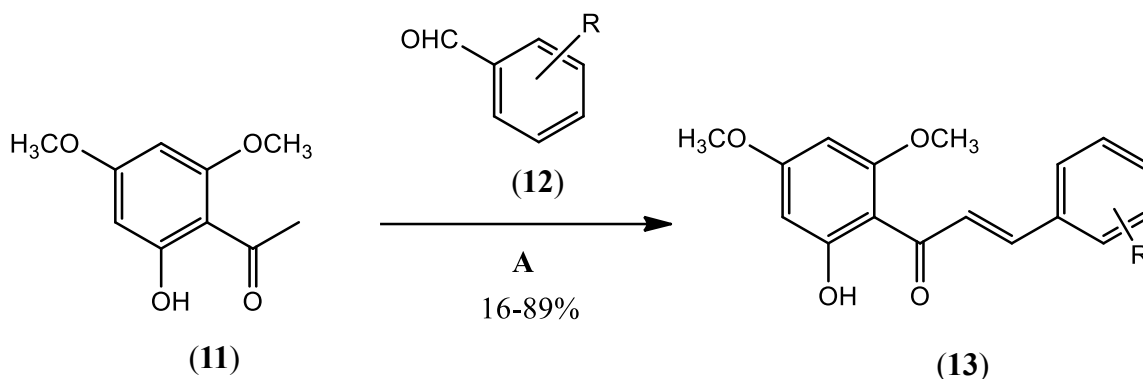
As calconas podem ser sintetizadas por intermédio de uma grande variedade de metodologias que podem envolver a i) condensação aldólica entre derivados de acetofenona e de benzaldeído por catálise ácida ou básica; ii) acilação de derivados de benzeno com ácido cinâmico e derivados; iii) isomerização de flavanonas.^{98,99}

Uma metodologia muitas vezes empregue envolve a condensação aldólica de 2'-hidroxiacetofenonas com benzaldeídos, ambos adequadamente substituídos, na presença de uma base, que tipicamente é o hidróxido de sódio ou de potássio.⁹⁸ Um procedimento bastante comum, realizado por Boeck *et al.*, envolve a síntese das (*E*)-2'-hidroxicalconas **13** (**esquema 4**).¹⁰⁰ Para este efeito, prepararam-se soluções compostas por 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**), etanol e NaOH (aq.), às quais se adicionaram soluções de aldeídos, incluindo os derivados de benzaldeído **12**, procedendo-se com a reação, à temperatura ambiente, durante 1 a 23 horas.¹⁰⁰ Os produtos **13** foram isolados com rendimentos variáveis (16-89%), após o *work-up* ácido e recristalização em éter etílico e hexano.¹⁰⁰

Frequentemente, na síntese de 2'-hidroxicalconas usam-se alcoóis como solventes, tais como o etanol e o metanol. Contudo, também se podem usar outros solventes, como a *N,N*-dimetilformamida, que, apesar de ser um solvente perigoso, permite a redução do tempo de reação

1.4 - Métodos de síntese

para alguns minutos a refluxo. Tal aumento da eficiência da reação é uma consequência da excelente capacidade de solvatação e da elevada constante di-elétrica da *N,N*-dimetilformamida.¹



A: NaOH (aq.), etanol, temp. amb., 1-23 h.

R = H, 4-OCH₃, 3,4-Cl, 4-Cl, 4-CH₃, 4-NO₂, 2-Cl, 2-COOH, 3-NO₂, 4-Br, 4-F.

Esquema 4¹⁰⁰

Na síntese de 2'-hidroxicalconas, para além das já referidas, podem-se usar outras bases em meio aquoso, como soluções aquosas de hidróxido de bário.¹⁰¹ Porém, também se podem recorrer a bases de natureza diferente, como o hidreto de sódio¹⁰² e a piperidina.¹⁰³

O hidreto de sódio, apesar de particularmente perigoso, é extremamente útil na síntese de 2'-hidroxicalconas a partir de precursores nitrados. O grupo nitro, sendo fortemente desativante do anel aromático, atua como ativador da substituição nucleofílica aromática em solução básica aquosa.¹⁰²

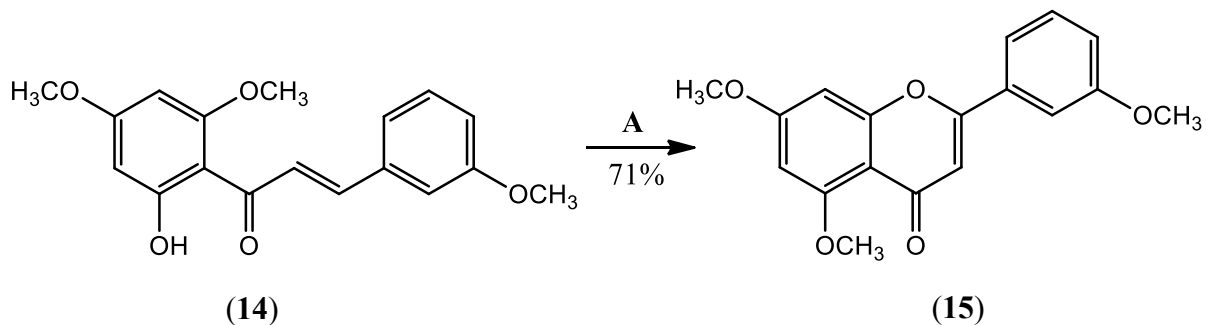
O uso da piperidina na síntese de 2'-hidroxicalconas e análogos, apesar da perigosidade, tem como grande vantagem a redução da quantidade dos subprodutos de acetofenona produzidos, dado que a piperidina desempenha a sua função catalítica através da ativação do aldeído em vez da acetofenona.¹⁰³

1.4.3 - Síntese de flavonas.

1.4.3.1 - Ciclodesidrogenação de (*E*)-2'-hidroxicalconas catalisada por iodo molecular.

Na literatura é possível encontrar um vasto número de métodos de síntese de flavonas, entre os quais se incluem metodologias baseadas na ciclodesidrogenação de (*E*)-2'-hidroxicalconas,¹⁰⁴⁻¹¹⁵ na oxidação de flavanonas,¹¹⁶⁻¹²⁴ no rearranjo de Baker-Venkataraman,¹²⁵ na condensação de Allan-Robinson,^{1,126} na reação de Wittig,¹²⁷ entre outras.^{128,129}

Existe um grande número de reagentes que pode ser empregue na ciclodesidrogenação de (*E*)-2'-hidroxicalconas.¹⁰⁹⁻¹¹⁵ O iodo molecular é um reagente muito eficiente e amplamente usado para este propósito.^{105,130-133} Um procedimento típico, realizado por Ribeiro *et al.*, envolve a síntese da 3',5,7-trimetoxiflavona (**15**) (**esquema 5**).¹³⁴ Para este efeito, tratou-se a (*E*)-2'-hidroxi-3,4',6'-trimetoxicalcona (**14**) com uma quantidade catalítica de iodo, em dimetilsulfóxido, a refluxo, sob atmosfera de N₂, durante 30 minutos. Após recristalização em etanol, a 3',5,7-trimetoxiflavona (**15**) foi obtida em bom rendimento (71%).

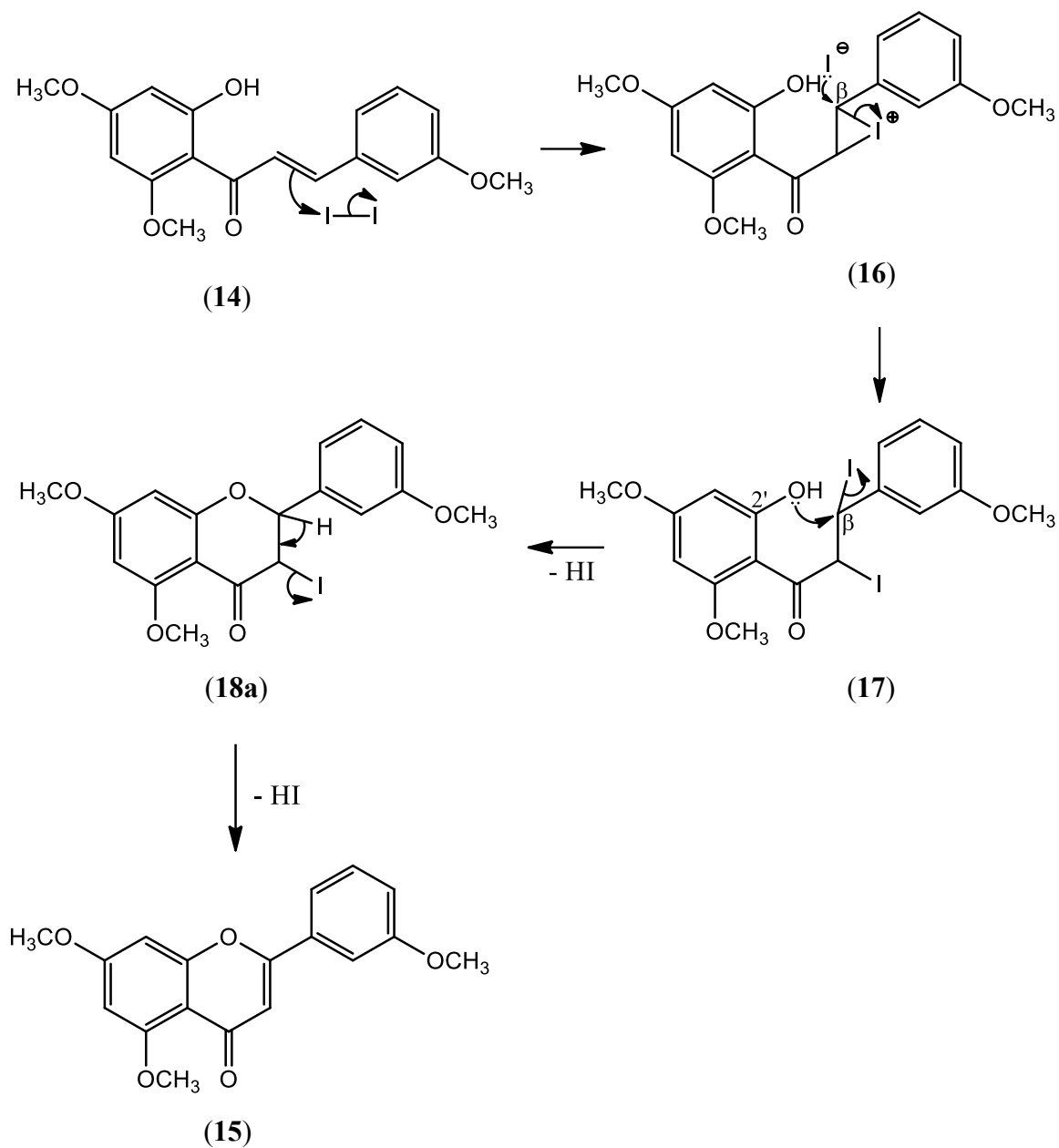


A: I₂ (cat), DMSO, refluxo, N₂, 30 min.

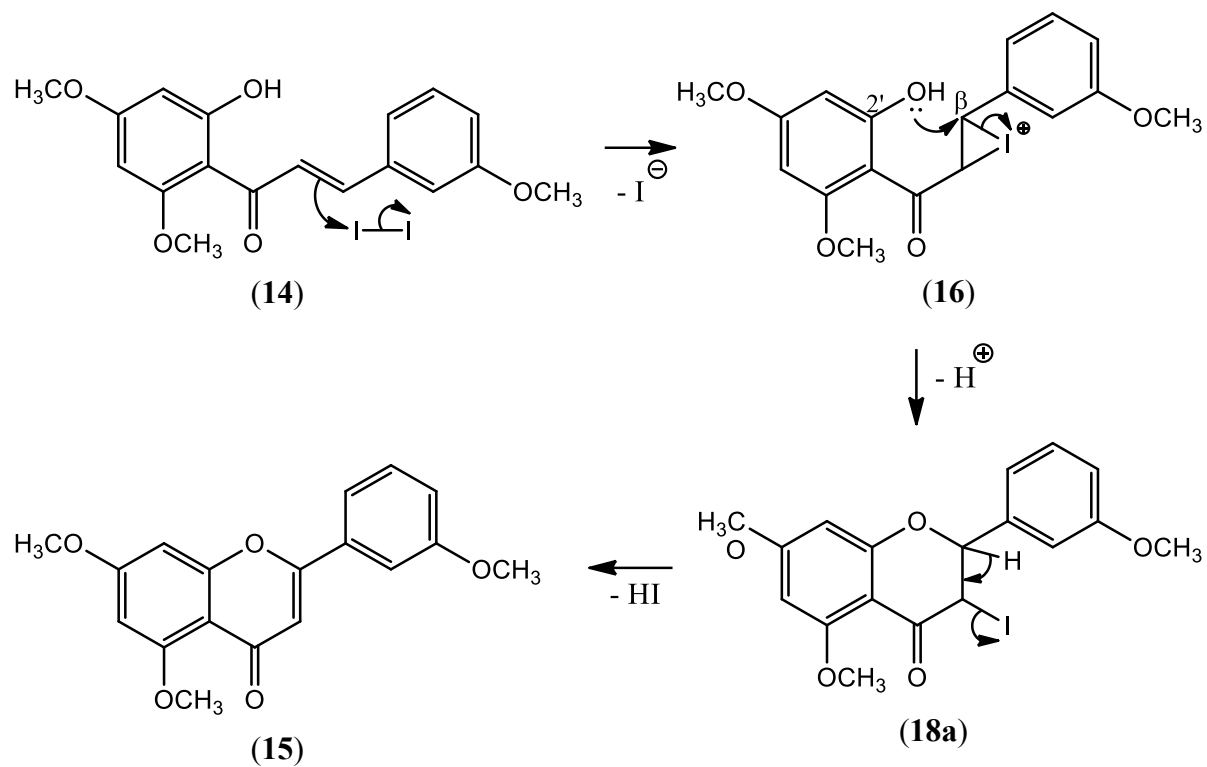
Esquema 5¹³⁴

Nesta reação ocorre, em primeiro lugar, a adição electrofílica do iodo à ligação dupla da (*E*)-2'-hidroxicalcona **14**, formando-se o intermediário **16** (**esquema 6, 7 e 8**). É possível que ocorra o ataque nucleofílico do ião iodeto ao carbono β do intermediário **16**, formando-se o intermediário **17**, seguindo-se o ataque nucleofílico do grupo 2'-hidroxilo à posição β, com eliminação de ácido iodídrico e consequente formação do intermediário **18a** (**esquema 6**). Outra possibilidade é ocorrer o ataque nucleofílico do grupo 2'-hidroxilo à posição β do intermediário **16**, formando-se diretamente o intermediário **18a** (**esquema 7**). Também é possível que ocorra a

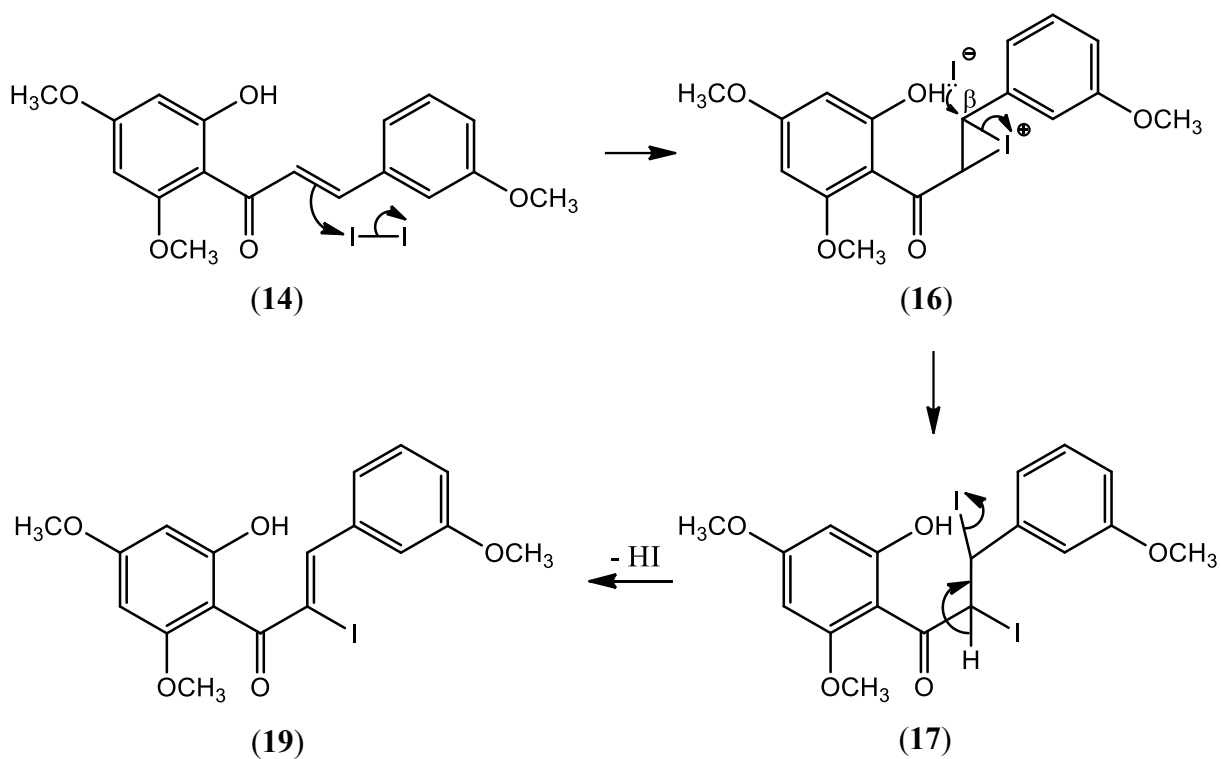
eliminação de ácido iodídrico do intermediário **17**, gerando-se o intermediário **19**, que, por adição nucleofílica do 2'-hidroxilo à posição β , culmina na formação do intermediário **18a** (esquema 8).



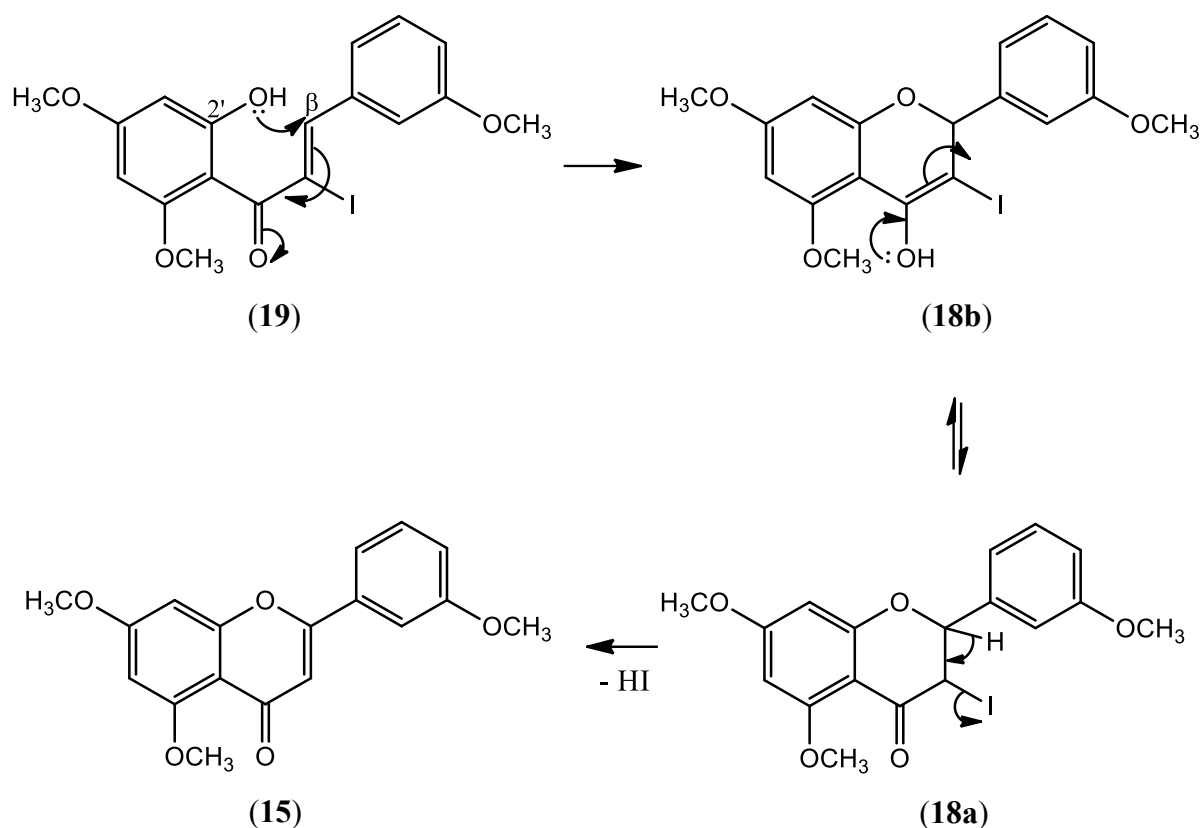
Esquema 6



Esquema 7



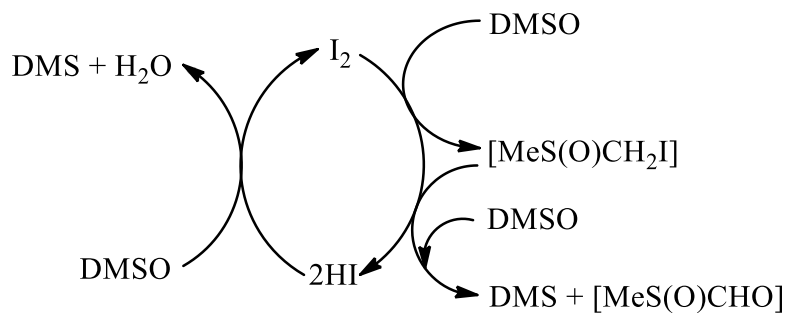
Esquema 8



Esquema 8 (cont.)

O último passo, em todos os casos, corresponde à eliminação de ácido iodídrico do intermediário **18a**, gerando-se a flavona **15** pretendida (**esquema 6, 7 e 8**).¹

O dimetilsulfóxido, para além da sua ação como solvente, desempenha uma importante função como regenerador do I_2 e HI no ciclo catalítico do sistema $I_2(\text{cat})/\text{DMSO}$ (**esquema 9**). Por um lado, o dimetilsulfóxido é oxidado na presença de quantidades catalíticas de iodo, dando este origem ao iodeto de hidrogénio. Inicialmente, ocorre a α -iodação do dimetilsulfóxido, originando o α -iododimetilsulfóxido, que, posteriormente, reage com outra molécula de dimetilsulfóxido, dando origem ao dimetilsulfureto, ao iodeto de hidrogénio e ao aldeído correspondente - reação de *Kornblum*.¹³¹ Por outro lado, o dimetilsulfóxido também pode ser reduzido na presença de iodeto de hidrogénio originando o I_2 .¹³² Sendo assim, existirão sempre no meio de reação as duas espécies, I_2 e HI, em equilíbrio.



Esquema 9

De acordo com um trabalho desenvolvido por Nawghare *et al.*, é possível sintetizar várias flavonas a partir de (*E*)-2'-hidroxicalconas por aplicação do sistema I_2 /DMSO, usando 1,1 equiv molar de iodo molecular, durante 30 min., à temperatura de 130 °C, que é consideravelmente inferior à temperatura de refluxo do dimetilsulfóxido, com bons rendimentos (68-80%).¹⁰⁵

Segundo Robin *et al.*, vários derivados de flavonas podem ser obtidos a partir de (*E*)-2'-hidroxicalconas por aplicação do sistema I_2 (cat)/DMSO, sob irradiação com microondas, em apenas 20 minutos, com rendimentos excelentes (90-95%).¹³³

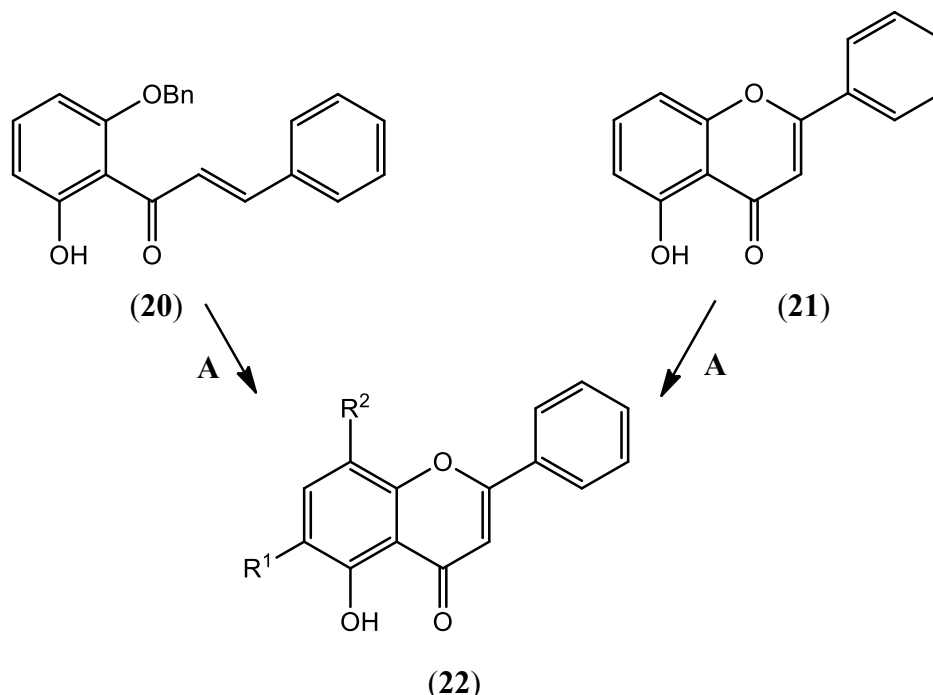
1.4.3.2 - Métodos de síntese de derivados iodados de flavonas.

Os derivados iodados de flavonas são importantes precursores da síntese de compostos heterocíclicos, atuando como substratos em várias transformações químicas, incluindo em reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.¹³⁵

Existe uma grande variedade de métodos de iodação de flavonas descritos na literatura, que podem diferir em termos da natureza dos reagentes, das condições experimentais, da eficiência, dos rendimentos e da regioseletividade. Em relação à regioseletividade, os métodos de iodação de flavonas podem ser analisados em termos da posição onde ocorre a iodação. Tipicamente, as posições 8, 6 e 3 são as mais reativas para a iodação das flavonas, obtendo-se, geralmente, flavonas mono- ou di-iodadas, conforme a metodologia.^{86, 136-143}

De acordo com Pinto *et al.*, é possível sintetizar as 6-iodo-, 8-iodo- e 6,8-di-iodoflavonas

22 por tratamento da 5-hidroxiavona (**21**) com 0,5 ou 1 equiv molar de iodo molecular, em dimetilsulfóxido, a refluxo, durante 30 minutos (**esquema 10**).^{136,137}



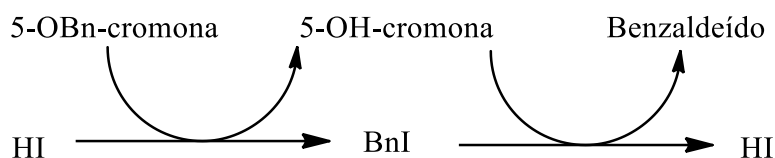
A: I₂ (0,5 ou 1 equiv molar), DMSO, refluxo, N₂, 30 min.

R¹ = R² = I. R¹ = I, R² = H.
 R¹ = H, R² = I.

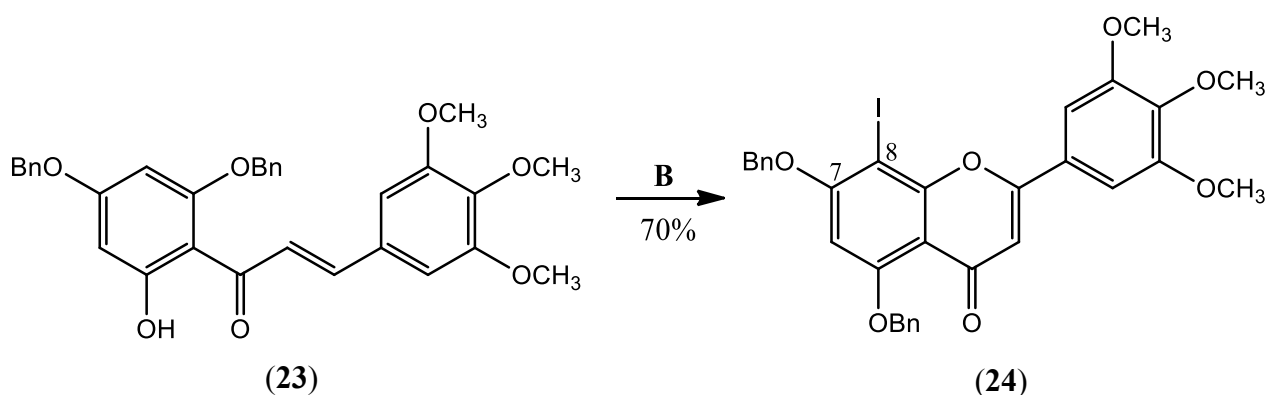
Esquema 10^{136,137}

Adicionalmente, os autores utilizando as mesmas condições, obtiveram os mesmos produtos partindo da (*E*)-2'-benziloxy-6'-hidroxicalcona (**20**), ocorrendo, num único passo, a ciclodesidrogenação, desbenzilação e iodação.^{136,137} No método referido, ao utilizarem-se 1,0 equiv molar de I₂, sintetizaram-se os derivados di-iodados com rendimentos elevados (88%), porém, ao utilizarem-se 0,5 equiv molar de I₂, os derivados mono-iodados foram obtidos com rendimentos baixos (< 29%).¹³⁵ O procedimento do trabalho referido corresponde a uma variação de um trabalho anteriormente realizado pelo mesmo grupo com a grande diferença que, neste último, se utilizou uma quantidade catalítica de iodo molecular, obtendo-se, consequentemente, flavonas não iodadas como produtos maioritários.¹³⁴ Nas condições referidas anteriormente, a (*E*)-2'-benziloxy-6'-hidroxicalcona (**20**) deverá, em primeiro lugar, ser convertida na 5-hidroxiavona

(21) por ciclodesidrogenação. A 5-desbenzilação da (*E*)-2'-benziloxi-6'-hidroxicalcona (21) deverá dever-se à ação do ácido iodídrico, gerado durante a etapa de ciclização oxidativa, formando iodeto de benzilo que, depois de ser oxidado a benzaldeído pelo dimetilsulfóxido, dá origem novamente a ácido iodídrico, continuando o processo de desbenzilação (**esquema 11**).¹³⁴ A reação de iodação da 5-hidroxiavona (26) corresponderá a uma substituição eletrofílica aromática nas posições mais ativadas, C-6 e C-8.¹³⁵

Esquema 11¹³⁴

A regioselectividade da iodação das flavonas é afetada pela presença e posição de grupos substituintes no anel A, devido a efeitos estéricos. Desta forma, a presença de um grupo volumoso, como o grupo benziloxilo na posição 7 das flavonas, parece afetar a regioselectividade da reação de iodação. De acordo com Larsen *et al.*, ao tratar-se uma (*E*)-2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxicalcona (23) com 2,3 equiv molar de iodo molecular, em dimetilsulfóxido, a refluxo, sob atmosfera de azoto, obtém-se a 5,7-dibenziloxi-8-iodoflavona (24) correspondente como produto maioritário e em bom rendimento (70%) (**esquema 12**).¹³⁸ Este resultado mostra que, como consequência da presença do grupo benziloxilo na posição 7, a iodação, em vez de ocorrer simultaneamente nas posições 6 e 8, passa a acontecer seletivamente na posição mais ativada, C-8.¹³⁸

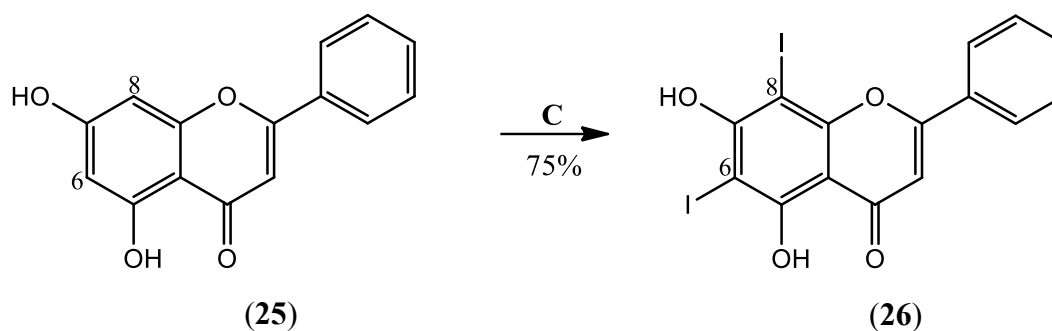


B: I₂ (2,3 equiv molar), DMSO, refluxo, N₂, 5h.

Esquema 12¹³⁸

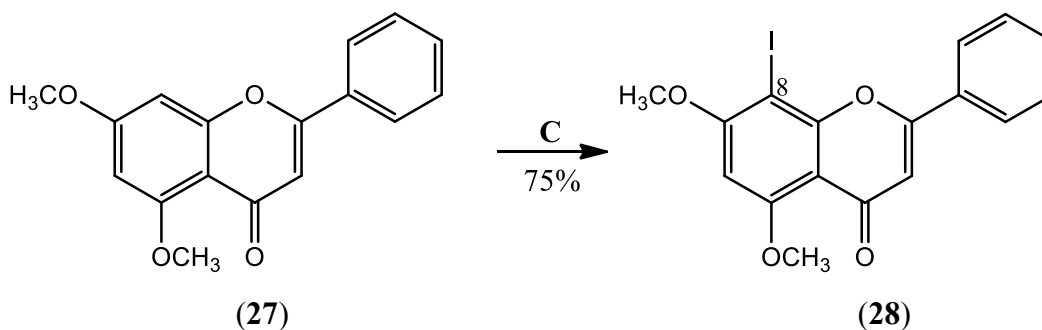
1.4 - Métodos de síntese

Também a proteção e a desproteção dos grupos hidroxilo do anel A afeta a regioselectividade da iodação das flavonas. Segundo Park *et al.*, ao tratar-se uma 5,7-di-hidroxi-flavona (**25**) com 1 equiv molar de iodo molecular, numa mistura de uma solução de ácido acético e ácido nítrico, a 0 °C, durante 2 horas, gera-se o derivado **26**, di-iodado nas posições 6 e 8, em bom rendimento (75%) (**esquema 13**).¹³⁹ Porém, o mesmo grupo mostrou que ao tratar-se a 5,7-dimetoxiflavona (**27**) com iodo molecular, nas mesmas condições experimentais, obtém-se o derivado **28**, mono-iodado na posição 8, como produto maioritário (75%) (**esquema 14**).¹⁴⁰



C: I₂ (1 equiv molar), AcOH/HNO₃, 0 °C, 2 h.

Esquema 13¹³⁹



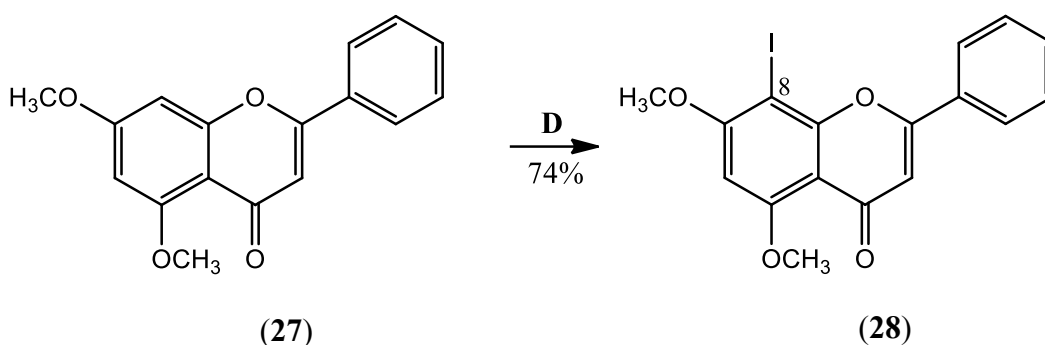
C: I₂ (1 equiv molar), AcOH/HNO₃, 0 °C, 2 h.

Esquema 14¹⁴⁰

A regioselectividade da iodação das flavonas também é afetada pela natureza do reagente

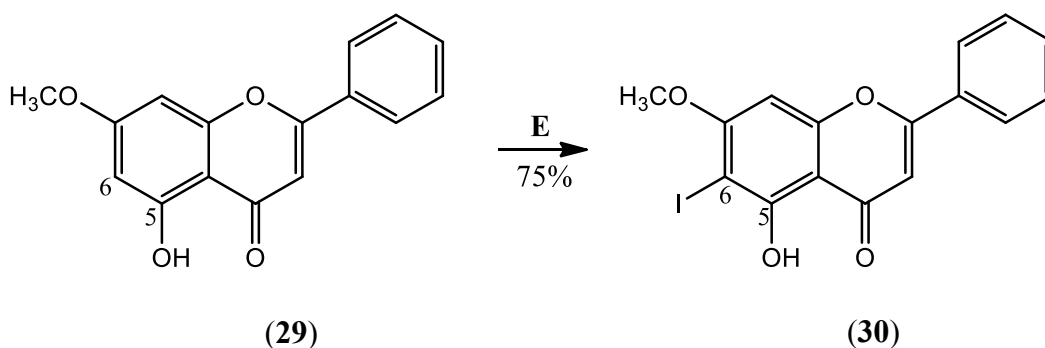
1.4 - Métodos de síntese

usado. Muito recentemente, Lu *et al.* efetuaram a síntese regioseletiva de flavonas mono-iodadas nas posições 6 ou 8 utilizando uma quantidade estequiométrica de *N*-iodosuccinimida (NIS), em *N,N*-dimetilformamida.¹⁴¹ Os autores mostraram que, quando ambos os grupos hidroxilo das posições 5 e 7 estão metilados, a iodação ocorre seletivamente na posição 8 (**esquema 15**). Contudo, ao desproteger-se o grupo hidroxilo da posição 5 da flavona, a iodação passa a ocorrer seletivamente na posição 6 (**esquema 16**). Segundo os autores, para além de haver um menor impedimento estérico, a NIS deverá formar uma ligação de hidrogénio com o grupo hidroxilo do carbono C-5, passando a estar orientado para iodar na posição imediatamente adjacente, C-6.¹⁴¹



D: NIS (1,2 equiv molar), DMF, 70 °C, 10 h.

Esquema 15¹⁴¹

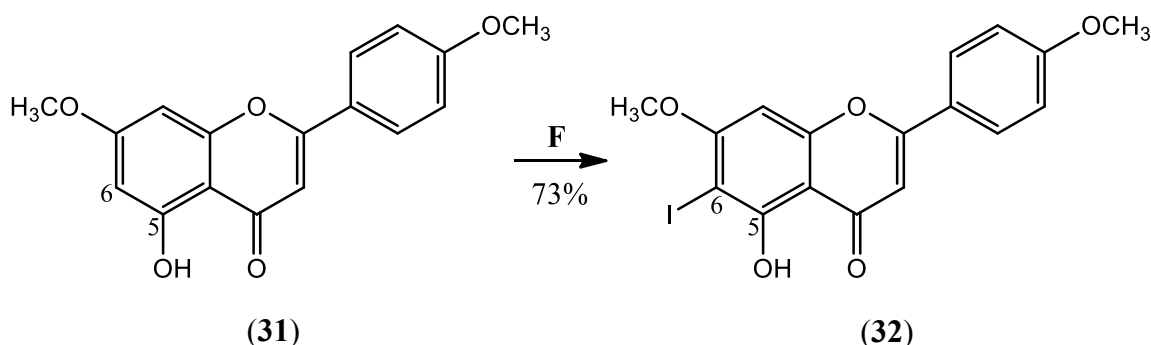


E: NIS (1,2 equiv molar), DMF, temp. amb., 10 h.

Esquema 16¹⁴¹

1.4 - Métodos de síntese

De um modo similar, Zhang *et al.* sintetizaram regioseletivamente a 6-iodoflavona **32** a partir da flavona **31** por tratamento com 1,0 equiv molar de iodo molecular e 1,2 equiv molar de acetato de tálio(I), em diclorometano, à temperatura ambiente, em bom rendimento (73%) (**esquema 17**).¹⁴² Os autores tiraram partido da capacidade que o sal de tálio(I) tem de orientar a iodação para a posição *orto* relativamente ao grupo hidroxilo livre.¹⁴²



F: I₂ (1,0 equiv molar), TlOAc (1,2 equiv molar), CH₂Cl₂, temp. amb., 12 h.

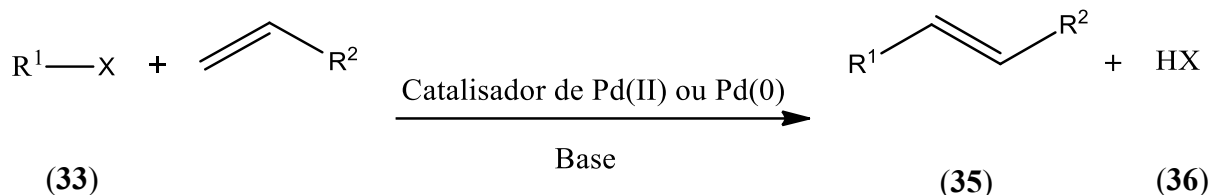
Esquema 17¹⁴²

Na literatura existem também descritos alguns métodos de síntese de 3-iodoflavonas, que envolvem, por exemplo, a utilização de misturas de iodo molecular e nitrato de cério(IV) e amónio (I₂/CAN)¹⁴³ e misturas de diisopropilamida de lítio e iodo molecular (LDA/I₂).⁸⁶

1.4.4 - Síntese de estililflavonas.

1.4.4.1 - Introdução à reação de Heck.

A reação de Heck constitui um tipo de reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio, que, tradicionalmente, envolve a reação entre um haleto de vinilo ou arilo com um alceno, na presença de uma base, formando-se um alceno como produto. Porém, nos últimos anos, ao usarem-se novos catalisadores e ao se modificarem as condições reacionais, a reação de Heck adquiriu uma aplicabilidade bastante mais abrangente (**esquema 18**).¹⁴⁴⁻¹⁴⁶



R¹ = vinilo, arilo, alilo, alcinilo, benzilo.

R² = alquilo, alcenilo, arilo, CO₂R, OR, SiR₃.

X = haleto, triflato.

Base = N(Et)₃, K₂CO₃, KHCO₃, KOAc, etc.

Fontes de Pd(0) = Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃CHCl₃, Pd₂(dba)₃, etc.

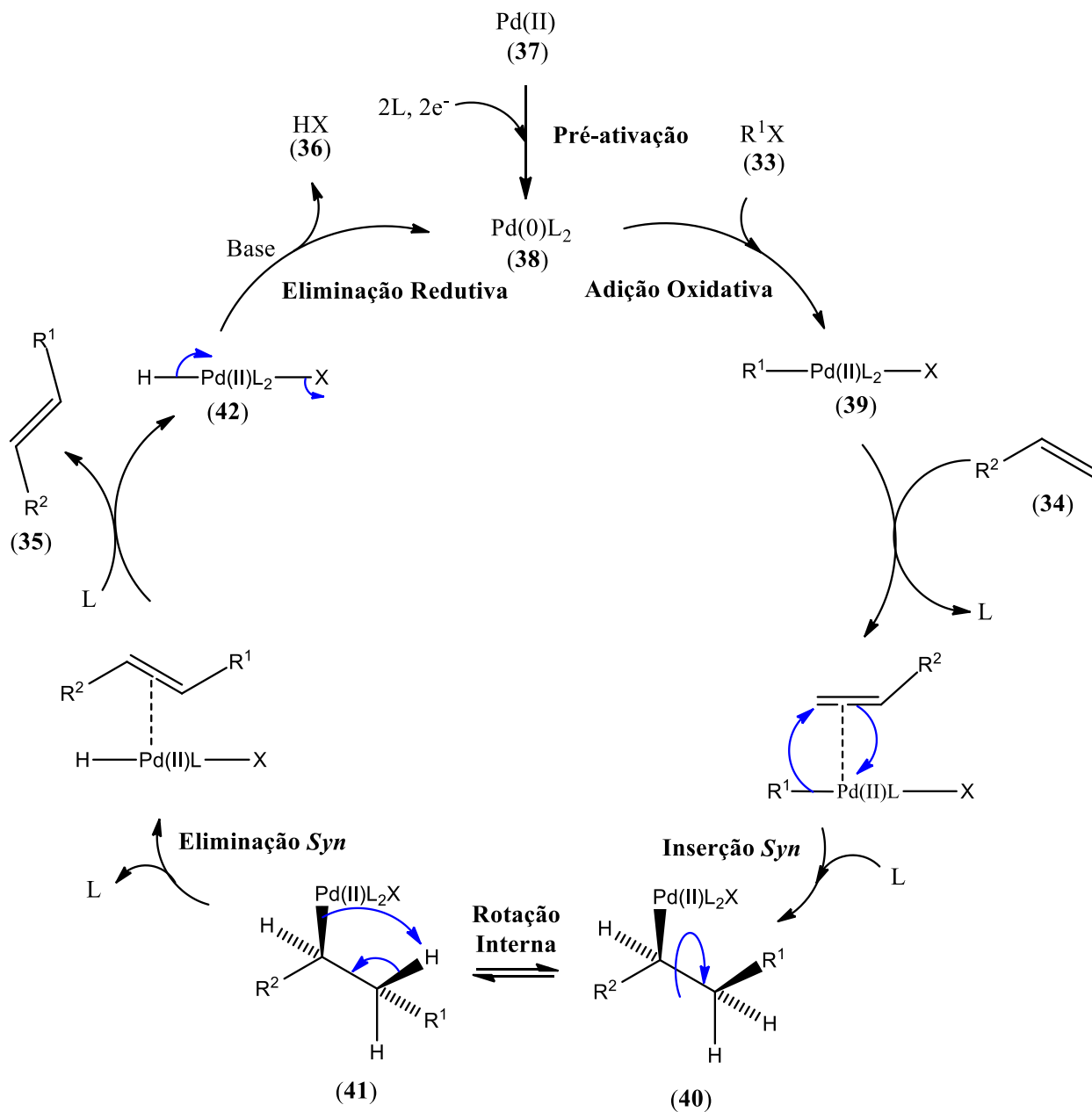
Fontes de Pd(II) = Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, PdCl₂(PhCN)₂, PdCl₂, etc.

Esquema 18¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Na reação de Heck ocorre a formação de uma nova ligação carbono-carbono como resultado de um ciclo catalítico de paládio (Pd(II) ou Pd(0)) (**esquema 19**).¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

A entrada no ciclo catalítico envolve uma pré-ativação *in situ* do catalisador de paládio, que inclui a redução de complexos de Pd(II) a Pd(0), no caso de se usarem fontes de Pd(II), e a formação de espécies ativas através de equilíbrios de troca de ligandos.¹⁴⁷ A redução do Pd(II) a Pd(0) pode ser realizada por ação de fosfinas, em ciclos catalíticos assistidos por fosfinas, e auxiliada por nucleófilos duros como iões hidroxilo e alcóxido.¹⁴⁷ Em sistemas sem fosfina, pode ser efetuada por aminas, quando estas são usadas como base.¹⁴⁷ A redução do Pd(II) a Pd(0) também pode ser realizada por sais de tetralquilamónio e de fosfónio.¹⁵⁵ De forma a entrarem no ciclo catalítico por adição oxidativa, as espécies de Pd(0) têm de possuir uma nuvem de coordenação apropriada, sendo que apenas são permitidos que dois ligandos se liguem fortemente ao paládio.¹⁴⁷ Para tal, formam-se espécies ativas através de equilíbrios de troca de ligandos, que em muito dependem da quantidade estequiométrica dos ligandos usados.¹⁴⁷

A adição oxidativa é um processo no qual ocorre tanto o aumento do estado de oxidação como do número de coordenação do centro metálico.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Trata-se de um processo concertado, no qual ocorre a quebra da ligação carbono-halogénio de forma quase perfeitamente sincronizada com a formação das ligações carbono-metal e halogénio-metal, resultando na formação do inter-

mediário 39.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶Esquema 19¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

A inserção migratória é o passo determinante na formação do produto final, gerando-se uma nova ligação carbono-carbono.¹⁴⁷ Neste passo, o paládio forma um complexo π com o alceno 34, seguindo-se a inserção *syn* deste último na ligação paládio-carbono, gerando-se, consequente-

mente, o isómero *cis* **40**.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

De seguida, há um alívio da tensão de torsão por rotação da ligação carbono-carbono do isómero *cis* **40**, formando-se o isómero *trans* **41**.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Após a inserção migratória, segue-se a etapa em que o Pd(0) é libertado para promover um novo ciclo de Heck.¹⁴⁷ Para tal, ocorre a eliminação *syn* do hidrogénio-β do isómero *trans* **41**, originando-se um novo complexo de paládio. Este complexo ao dissociar-se origina o alceno **35** e o HPd(II)L₂X (**42**). Este último, após eliminação redutiva por ação da base, regenera novamente o Pd(0).

1.4.4.2 - Síntese de estirilflavonas através de reações de Heck.

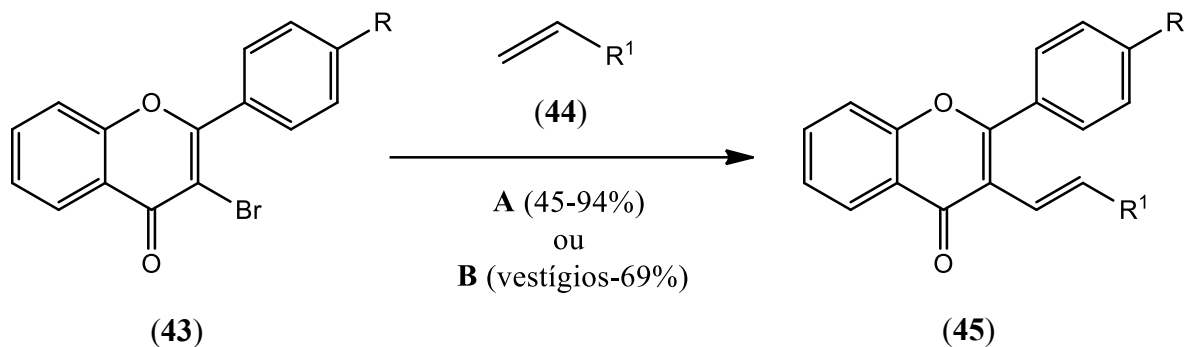
Nos últimos anos tem-se investigado a aplicação das reações de Heck na síntese de derivados alcenilados de cromonas e de flavonas.¹⁴⁸⁻¹⁵¹

Num trabalho recente, Patonay *et al.* mostraram que várias bromocromonas, com o átomo de bromo nas posições 3, 6, 7 ou 8, podem ser acopladas com sucesso a diversos alcenos terminais através de reações de Heck.¹⁴⁸ Neste estudo, os autores, ao aplicarem as condições de Jeffery, obtiveram rendimentos maiores em períodos de tempo mais curtos, quando comparado com as condições padrão da reação de Heck.¹⁴⁸ As condições de Jeffery envolvem a introdução de sais de tetralquilamónio no meio de reação.¹⁵² Os sais de tetralquilamónio, como o brometo de tetrabutílamónio (TBAB), estabilizam os colóides metálicos formados *in situ*, prevenindo a sua agregação com partículas maiores, normalmente de menor atividade, e funcionam também como agentes de transferência de fase.¹⁵²

Os mesmos autores demonstraram, num estudo ainda mais recente, que a reação de Heck pode ser aplicada com sucesso na alcenilação de bromocromonas que possuam um grupo hidroxilo adjacente ao átomo de bromo, desde que o grupo hidroxilo esteja devidamente protegido. Igualmente, neste trabalho, as condições de Jeffery mostraram ser mais eficazes.¹⁴⁹

Num trabalho bastante recente, o mesmo grupo realizou o tratamento das bromoflavonas **43** e **46** com os alcenos terminais **44**, sob as condições **A** ou **B**, dando origem às respetivas flavonas

alceniladas **45** e **47** (esquema 20 e 21).



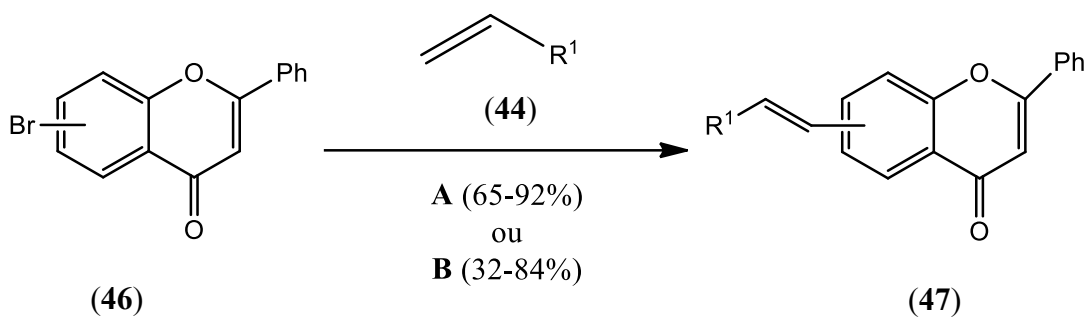
A: Pd(OAc)₂, K₂CO₃, TBAB, KCl, DMF, 100-140 °C, 25 min - 3 dias.

R = H, Me, Cl.

B: Pd(OAc)₂, TEA, TPP, NMP, 140-160 °C, 2,5-20 h.

R¹ = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, CMe₂OH, COOEt.

Esquema 20¹⁵⁰



A: Pd(OAc)₂, K₂CO₃, TBAB, KCl, DMF, 100-140 °C, 25 min - 3 dias.

R = H, Me, Cl.

B: Pd(OAc)₂, TEA, TPP, NMP, 140-160 °C, 2,5-20 h.

R¹ = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, CMe₂OH, COOEt.

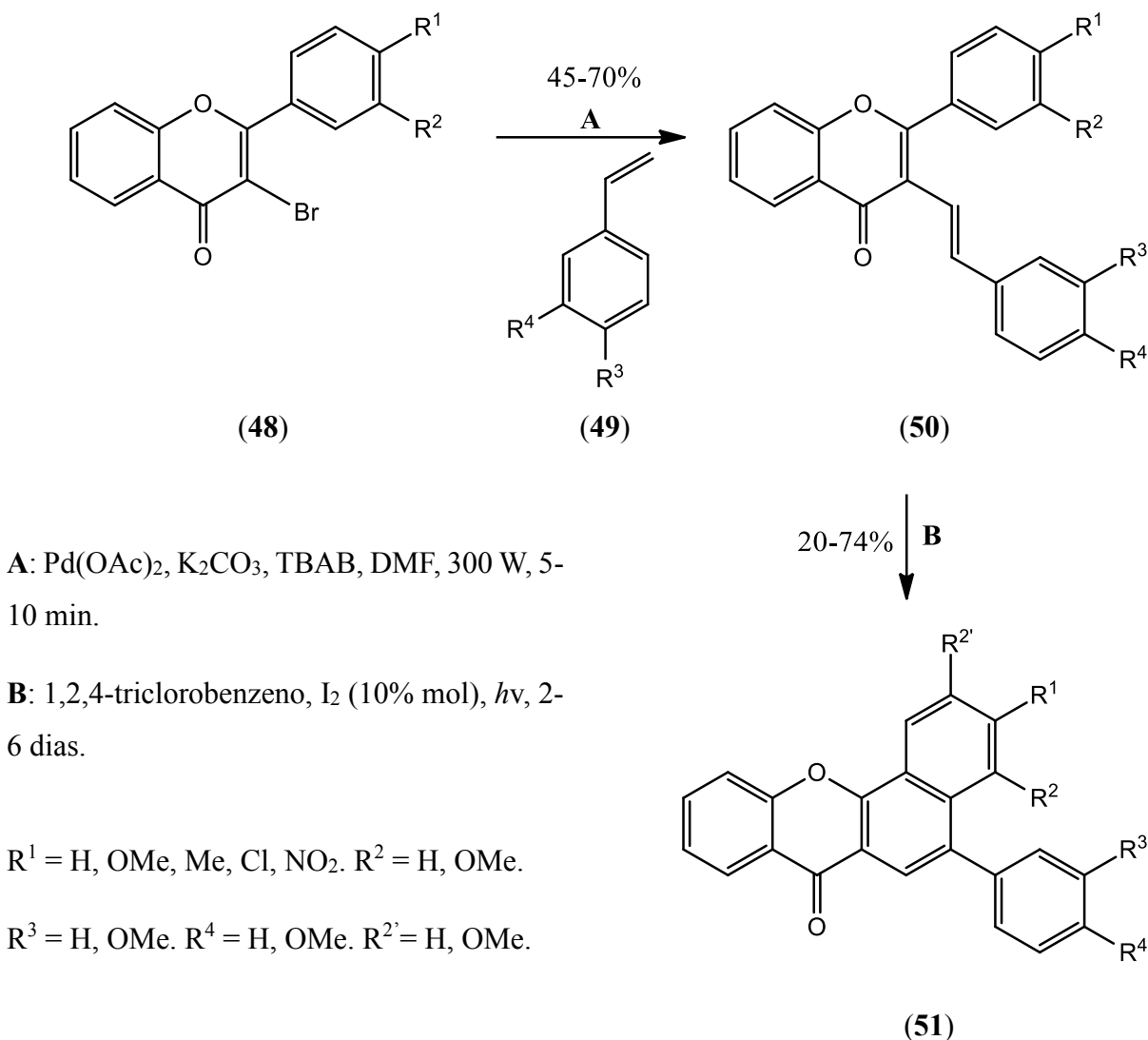
Esquema 21¹⁵⁰

Novamente, as condições de Jeffery (condições **A**) traduziram-se em melhores resultados.

1.4 - Métodos de síntese

Sendo assim, as flavonas 3-alceniladas **45**, segundo as condições **A**, foram obtidas com rendimentos moderados a excelentes (45-94%), enquanto que, segundo as condições **B**, foram sintetizadas com rendimentos relativamente mais baixos (vestígios-69%). As flavonas alceniladas **47**, segundo as condições **A**, foram sintetizadas com rendimentos bons a excelentes (65-92%), enquanto que, segundo as condições **B**, foram obtidas com rendimentos comparativamente mais baixos (32-84%).¹⁵⁰

Rocha *et al.* realizaram o acoplamento das 3-bromoflavonas **48** aos estirenos **49** através de reações de Heck, aplicando as condições de Jeffery, sob irradiação com microondas (300 W) (**esquema 22**).¹⁵³



Esquema 22¹⁵³

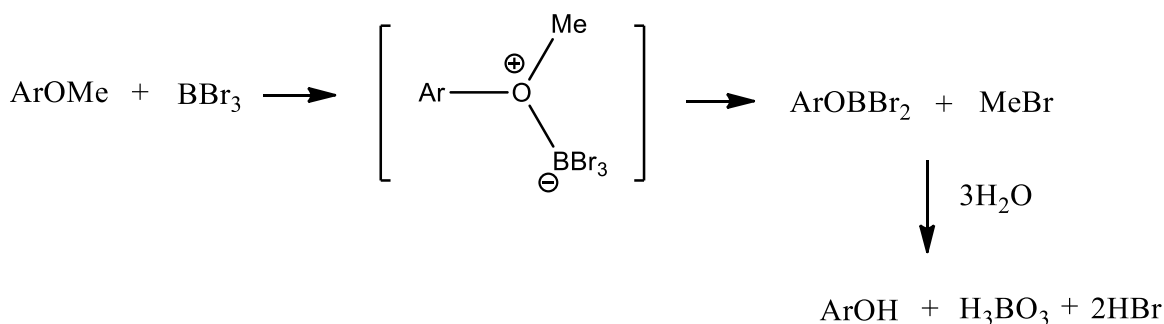
1.4 - Métodos de síntese

Como resultado, as 3-estirilflavonas **50** foram sintetizadas com bastante eficiência e com rendimentos moderados a bons (45-70%). Posteriormente, os autores sintetizaram as 5-arilbenzo[*c*]xantonas **51** por electrociclização fotoinduzida das 3-estirilflavonas **50** com oxidação subsequente do cicloaduto formado. Os autores misturaram as 3-estirilflavonas **50** com uma quantidade catalítica de I₂, em 1,2,4- triclorobenzeno, sob irradiação UV de uma lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão, durante 2-6 dias, gerando as 5-arilbenzo[*c*]xantonas **51** com rendimentos variáveis (20-74%) (**esquema 22**).¹⁵³

1.4.5 - Desmetilação de éteres arilmetílicos.

A desmetilação de éteres arilmetílicos pode ser realizada por diversos reagentes, porém requer, de um modo geral, a utilização de condições severas, como por exemplo temperaturas elevadas.¹⁵⁴ Alguns métodos usados para desmetilar éteres arilmetílicos incluem a utilização, por exemplo, de iodociclo-hexano¹⁵⁵ e de ácidos de Lewis, como o AlCl₃¹⁵⁶ e o BBr₃.¹⁵⁷

O tribrometo de boro é um reagente amplamente usado para desmetilar éteres arilmetílicos, dado que a desmetilação pode ser realizada à temperatura ambiente. Nesta reação, os reagentes são misturados num solvente inerte, a -80°C, deixando-se a reação decorrer à temperatura ambiente, durante tempos variáveis.¹⁵⁷ A reação procede através da formação de um complexo entre o BBr₃ e o átomo de oxigénio do éter, seguida da eliminação do brometo de metilo, formando-se um organoborano dibromado. Este último, ao sofrer hidrólise, dá origem a um fenol, a ácido bórico e a brometo de hidrogénio (**esquema 23**).



Esquema 23¹⁵⁷

CAPÍTULO 2 - Métodos de Síntese de Derivados de Flavonas

2.1 - Prefácio.

Nesta dissertação começou-se por realizar vários ensaios de ciclização oxidativa/iodação de (*E*)-2'-hidroxicalconas, previamente preparadas por condensação aldólica entre derivados de acetofenona e de benzaldeído, por aplicação do sistema de reagentes I₂/DMSO. Subsequentemente, realizou-se o acoplamento cruzado catalisado por paládio entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e o 4-metoxiestireno (**68a**) e procedeu-se à optimização das condições experimentais. Posteriormente, estendeu-se o método à síntese de novos derivados polimetoxilados. Por fim, efetuou-se a tentativa de desproteção dos grupos hidroxilo das 8-estirilflavonas polimetoxiladas sintetizadas.

2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas.

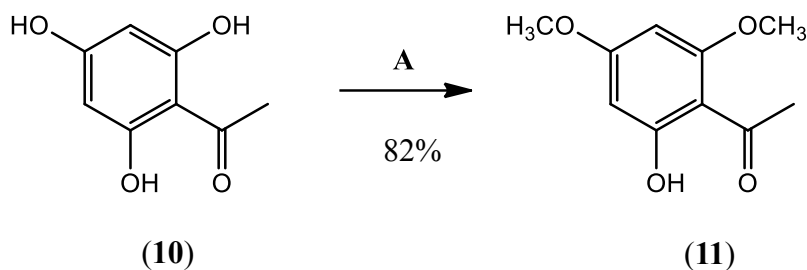
2.2.1 - Dimetilação da 2', 4', 6'-tri-hidroxiacetofenona (**10**).

De modo a garantir elevados rendimentos de síntese de (*E*)-2'-hidroxicalconas por condensação aldólica de derivados de benzaldeído e de acetofenona por catálise básica, torna-se imperativo proteger, previamente, os grupos hidroxilo dos reagentes de partida. Apesar do grupo benzilo satisfazer a maioria dos critérios de escolha dos grupos protetores e ser muito usado para esse efeito,¹⁵⁸ não se realizou a benzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**10**), dado que se poderia formar um produto secundário resultante da benzilação do anel aromático por substituição electrofílica aromática, devido à forte ativação do anel aromático pelos três grupos hidroxilo, o que diminuiria o rendimento e a eficiência do processo.¹ Por outro lado, o grupo metilo, tratando-se de um grupo comparativamente mais pequeno, causa um menor impedimento estéreo. Outra vantagem em se usar o grupo metilo é que, ao efetuar-se a desproteção, a perda de massa não é tão grande como seria ao utilizar-se o grupo benzilo.

Tendo em conta que se utilizaram hidroxibenzaldeídos metilados como reagentes, foi apenas necessário proteger os grupos hidroxilo da acetofenona utilizada, na forma de éteres arilmetílicos, com a exceção do hidroxilo da posição 2'. Realizou-se, deste modo, a dimetilação seletiva da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona **10**, seguindo-se uma variação da metodologia empregue por Khanna e Seshadri,⁹⁵⁻⁹⁷ procedendo-se ao tratamento da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**10**)

2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas

com sulfato de dimetilo (2,2 equiv molar) e carbonato de potássio (4,4 equiv molar), em acetona, a refluxo, durante 20 minutos (**esquema 24**). A 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) foi isolada após recristalização em etanol, tendo-se obtido o composto puro com um rendimento de 82%.



A: $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (2,2 equiv molar), K_2CO_3 (4,4 equiv molar), acetona, refluxo, 20 min., N_2 .

Esquema 24

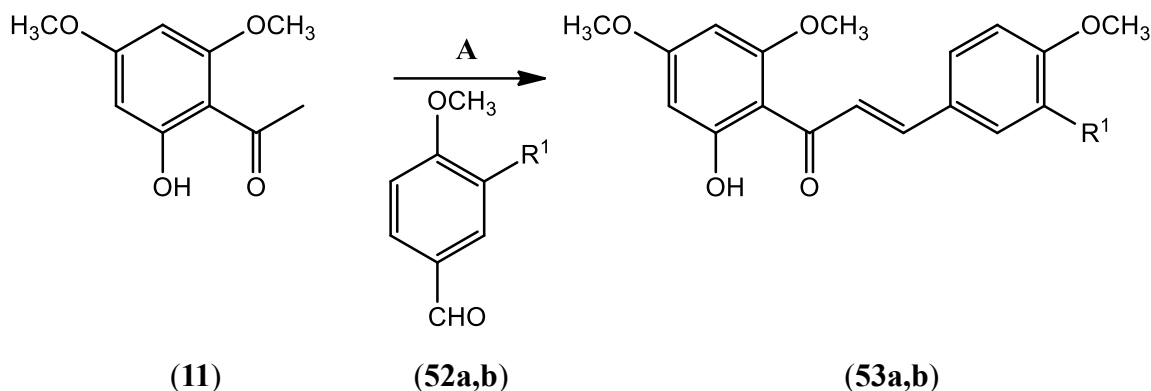
2.2.2 - Síntese de (*E*)-2'-hidroxicalconas por condensação aldólica de derivados de benzaldeído e de acetofenona catalisada por base.

Como previsto, no passo seguinte, realizou-se a síntese de (*E*)-2'-hidroxicalconas por condensação aldólica de derivados de benzaldeído e de acetofenona catalisada por base, seguindo-se uma variação da metodologia de Boeck *et al.*¹⁰⁰ Assim, a (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) foi obtida por condensação aldólica da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) e o 4-metoxibenzaldeído (**52a**) na presença de hidróxido de sódio, em metanol, à temperatura ambiente, durante 3 horas (**esquema 25**). Após o *work-up* ácido e recristalização em etanol, isolou-se a (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) em bom rendimento (77%).

Num outro ensaio, sintetizou-se a (*E*)-2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxicalcona (**53b**) por condensação aldólica da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) com o 3,4-dimetoxibenzaldeído (**52b**), nas condições anteriormente descritas, mas utilizando-se uma mistura

2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas

de metanol/DMSO (37:4,5) devido à baixa solubilidade deste benzaldeído em metanol. Ao fim de 4 horas de reação, e após recristalização em etanol, isolou-se a (*E*)-2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxicalcona (**53b**) pura com um rendimento de 61% (**esquema 25**).



A: NaOH (60%), metanol, temp.amb., 3 h
(derivado **a**).

a: R¹ = H (77%).

NaOH (60%), metanol/DMSO (37:4,5),
temp.amb., 4 h (derivado **b**).

b: R¹ = OCH₃ (61%).

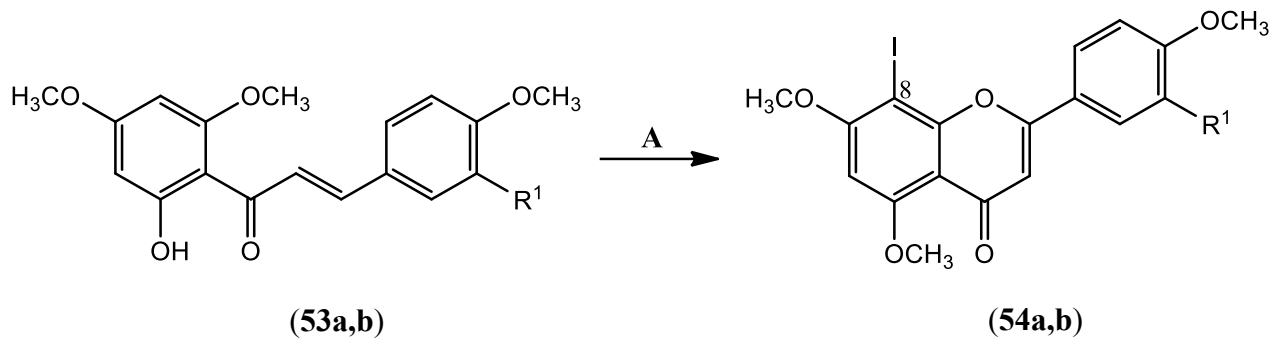
Esquema 25

2.2.3 - Estudos de ciclização oxidativa/iodação de (*E*)-2'-hidroxicalconas com I₂/DMSO.

Realizou-se um estudo exaustivo sobre a aplicação do sistema de reagentes I₂/DMSO na síntese de derivados iodados de flavonas a partir de (*E*)-2'-hidroxicalconas em reações *one-pot*. O método usado corresponde a uma adaptação da metodologia utilizada por Pinto *et al.*,^{136,137} tendo-se estudado o efeito do número de equiv molar de iodo molecular, da temperatura de reação, da concentração de (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) e do tempo de reação na ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) (**esquema 26**).

Numa fase inicial, optou-se por realizar uma análise quantitativa por RMN de ¹H da mistura de reação das várias tentativas de ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**), resultados esses que estão resumidos na **tabela 1**.

2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas



A: I₂ (1-3 equiv molar), DMSO, 130 °C ou refluxo, 45-135 min., N₂ (derivado **a**).

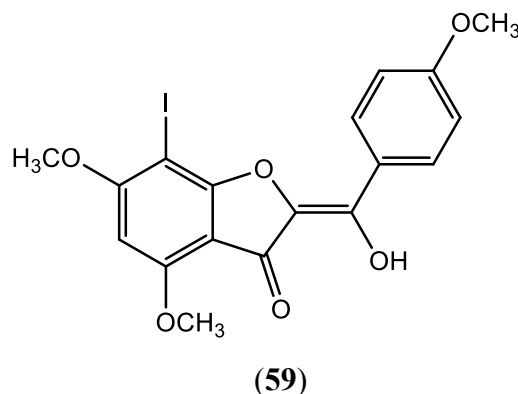
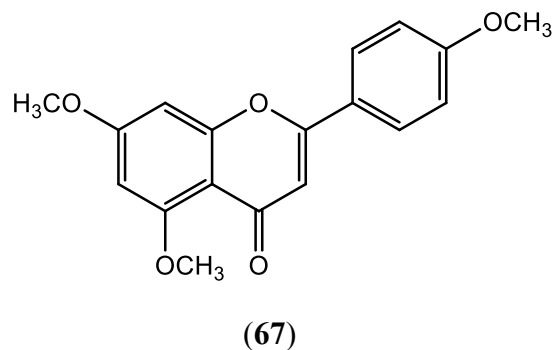
a: R¹ = H.

b: R¹ = OCH₃ (75%).

I₂ (1,5 equiv molar), DMSO, refluxo, 120 min., N₂ (derivado **b**).

Esquema 26

Nos ensaios em que se utilizou 1 equiv molar de iodo molecular obtiveram-se misturas compostas, fundamentalmente, por 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**), em diferentes proporções relativas (**tabela 1, ensaio 1,2,4-8**). Por outro lado, a utilização de 2 ou 3 equiv molar de iodo molecular resultou em misturas essencialmente formadas por 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e α -hidroxi-7-iodo-4,4',6-trimetoxiaurona (**59**), sendo sempre a flavona **54a** o produto maioritário (**tabela 1, ensaio 3, 9-12**). Estes resultados são indicativos de que a quantidade molar de iodo molecular utilizada é determinante na composição da mistura da reação.



A 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) forma-se por ciclização oxidativa, catalisada por iodo molecular, em dimetilsulfóxido, da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**). Já a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) resulta da iodação, por substituição eletrofílica aromática, da posição

2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas

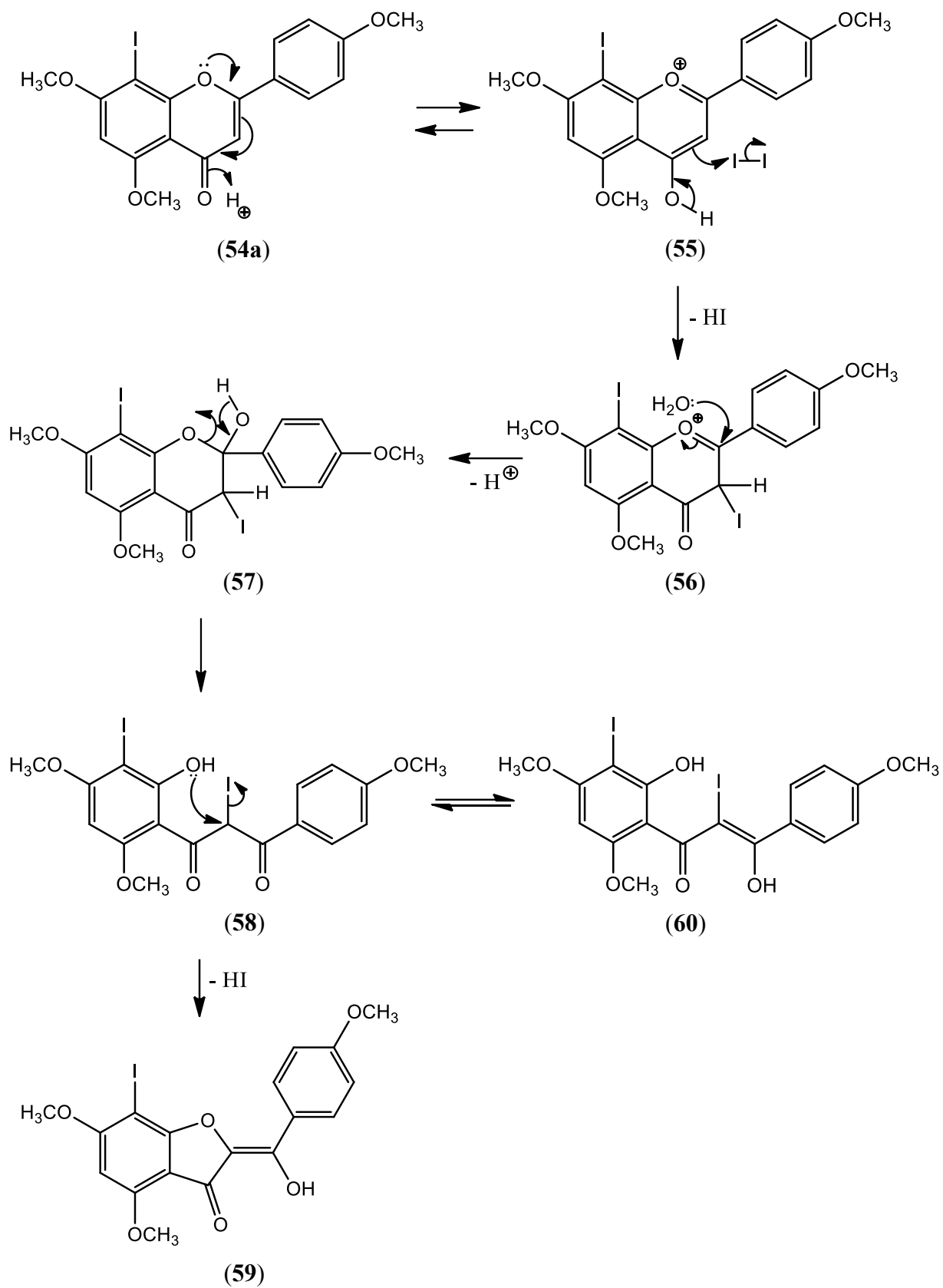
8 do anel A da flavona. A formação da aurona **59**, nos ensaios em que usaram 2 ou 3 equiv molar de I₂, pode ser explicada considerando que, nestes ensaios, se utilizou uma grande quantidade de iodo molecular e, conseqüentemente, a elevada quantidade de ácido iodídrico que existia no meio de reação poderá ter catalisado a formação da aurona **59** (esquema 27).

Tabela 1. Condições reacionais e proporções dos produtos maioritários obtidos da reação de ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**).

Ensaio	C _(53a) / mg mL ⁻¹	I ₂ / equiv molar	Temperatura / °C	Tempo/ min	Produtos Maioritários*
1	30	1	refluxo	120	54a:67 (50:50)
2	30	1	refluxo	240	54a:67 (29:71)
3	30	2	refluxo	120	54a:59 (70:30)
4	100	1	refluxo	45	54a:67 (85:15)
5	100	1	refluxo	90	54a:67 (74:26)
6	100	1	refluxo	135	54a:67 (48:52)
7	100	1	130	30	54a:67:53a (31:57:12)
8	100	1	130	120	54a:67:59 (59:29:12)
9	100	2	refluxo	45	54a:59 (73:27)
10	100	2	refluxo	90	54a:59 (70:30)
11	100	2	refluxo	135	54a:59 (66:34)
12	100	3	refluxo	135	54a:59 (80:20)

* Proporção relativa calculada com base no integral do espectro de RMN de ¹H da mistura de reação.

2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas



Esquema 27

2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas

A razão pela qual se testou o efeito do aumento da quantidade molar de iodo molecular na reação foi averiguar se tal se traduziria na formação de derivados di-iodados de flavonas. Por análise da **tabela 1**, é possível constatar que tal resultado não se observou, sendo que só o derivado mono-iodado, a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**), se formou em quantidade significativamente elevada para ser detetada no crude por RMN de ^1H (**tabela 1, ensaio 3, 9-12**).

A temperatura foi outro dos parâmetros testados. Realizaram-se dois ensaios a 130 °C, de modo a perceber-se o efeito da temperatura na reação de ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**). Na análise da mistura de reação do **ensaio 7** da **tabela 1**, identificou-se maioritariamente 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**), 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) e (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**), na proporção 31:57:12, respetivamente. Como em 30 minutos parte da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53a** de partida ficou por reagir, prolongou-se o tempo de reação para 120 minutos. Como resultado, obtiveram-se maioritariamente 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**), 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) e aurona **59**, na proporção 59:29:12, respetivamente (**tabela 1, ensaio 8**). Este resultado, apesar de não ter sido o que garantiu melhor seletividade de formação da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**), é equiparável a alguns dos ensaios em que se efetuou a reação em dimetilsulfóxido, a refluxo. Ficou assim demonstrado que a ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) também pode ser realizada a uma temperatura consideravelmente inferior à temperatura de refluxo do dimetilsulfóxido, ainda que não seja a ideal para obter o produto pretendido. O **ensaio 8 (tabela 1)** constituiu ainda o único caso em que se observou a formação da aurona **59**, quando se utilizou 1 equiv molar de iodo molecular.

Estudou-se ainda o efeito da concentração da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**). Por comparação entre os **ensaios 1 e 6 (tabela 1)**, em que o tempo de reação foi aproximadamente igual, e se usou um fator de diluição de 3,3, a proporção entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e a 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) foi aproximadamente a mesma. Do mesmo modo, comparando-se os **ensaios 3 e 11 (tabela 1)**, em que o tempo de reação foi aproximadamente igual, e se usou igualmente um fator de diluição de 3,3, a proporção entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e a aurona **59** também foi muito semelhante. Sendo assim, os resultados mostram que a utilização de um meio de reação 3,3 vezes mais diluído em (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) não tem um efeito relevante na seletividade de síntese da 8-iodo-4',5,7-

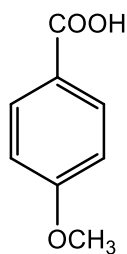
2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas

trimetoxiflavona (**54a**).

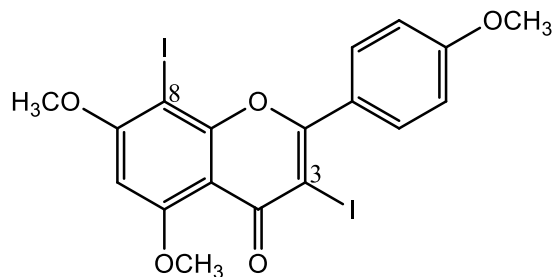
Das condições testadas, as que resultaram numa maior seletividade para a síntese da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) envolveram a utilização de 1 equiv molar de iodo molecular, em dimetilsulfóxido, a refluxo, durante 45 minutos (**tabela 1, ensaio 4**). No crude do ensaio referido, 85% do mesmo correspondia à 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e 15% à 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) (análise baseada no espectro de RMN de ^1H).

Por análise da composição das misturas de reação dos **ensaios 4, 5 e 6 (tabela 1)** observou-se, surpreendentemente, a diminuição da proporção relativa da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) à medida que o tempo de reação aumentou. De forma a entender-se melhor este resultado, realizou-se a purificação por cromatografia em coluna dos **ensaios 4 e 5**. No **ensaio 4**, a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) foi isolada com um rendimento de 77%. Os produtos minoritários isolados incluíram a 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**), a 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**) (4%) e o ácido 4-metoxibenzóico (**65**). A 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**) foi isolada com um rendimento de apenas 4%, resultando da substituição eletrofílica aromática na posição 8 do anel A e da substituição eletrofílica na posição 3 do anel C do núcleo da flavona. O ácido 4-metoxibenzóico (**65**) é um produto de degradação, que se deverá formar através de uma retroadição catalisada pelo ácido iodídrico, à temperatura elevada na qual se realiza a reação (**esquema 28**). No **ensaio 5** isolou-se a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) com um rendimento de 43%, sendo este valor bastante inferior ao obtido no **ensaio 4** (77%). Também se isolaram o ácido 4-metoxibenzóico (**65**), a 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**) (9%) e a 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) como produtos minoritários. O rendimento de síntese da 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**) foi de 9%, sendo superior ao obtido no **ensaio 4**. Significa que, ao prolongar-se o tempo de reação até 90 minutos, favoreceu-se a iodação da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e a consequente formação da 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**). Ainda assim, o rendimento foi pouco significativo, não sendo esta a melhor metodologia para sintetizar o derivado di-iodado **66**. Os resultados da quantificação do ácido 4-metoxibenzóico (**65**) não foram conclusivos, porém fica a ideia de que o prolongamento do tempo de reação resulta numa maior degradação da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**). Esta hipótese é fundamentada pela maior degradação observada nos espectros de RMN de ^1H das misturas de reação dos **ensaios 5 e 6** e pelo menor rendimento de síntese da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) obtido no **ensaio 5**.

2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas

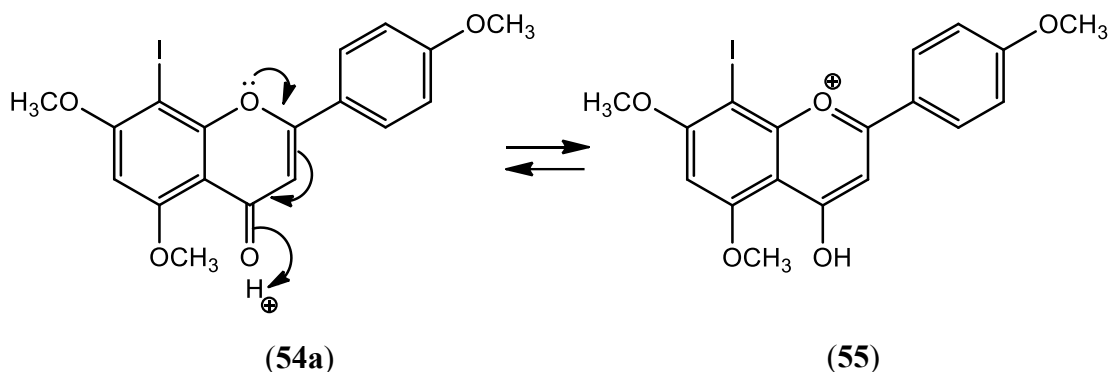


(65)



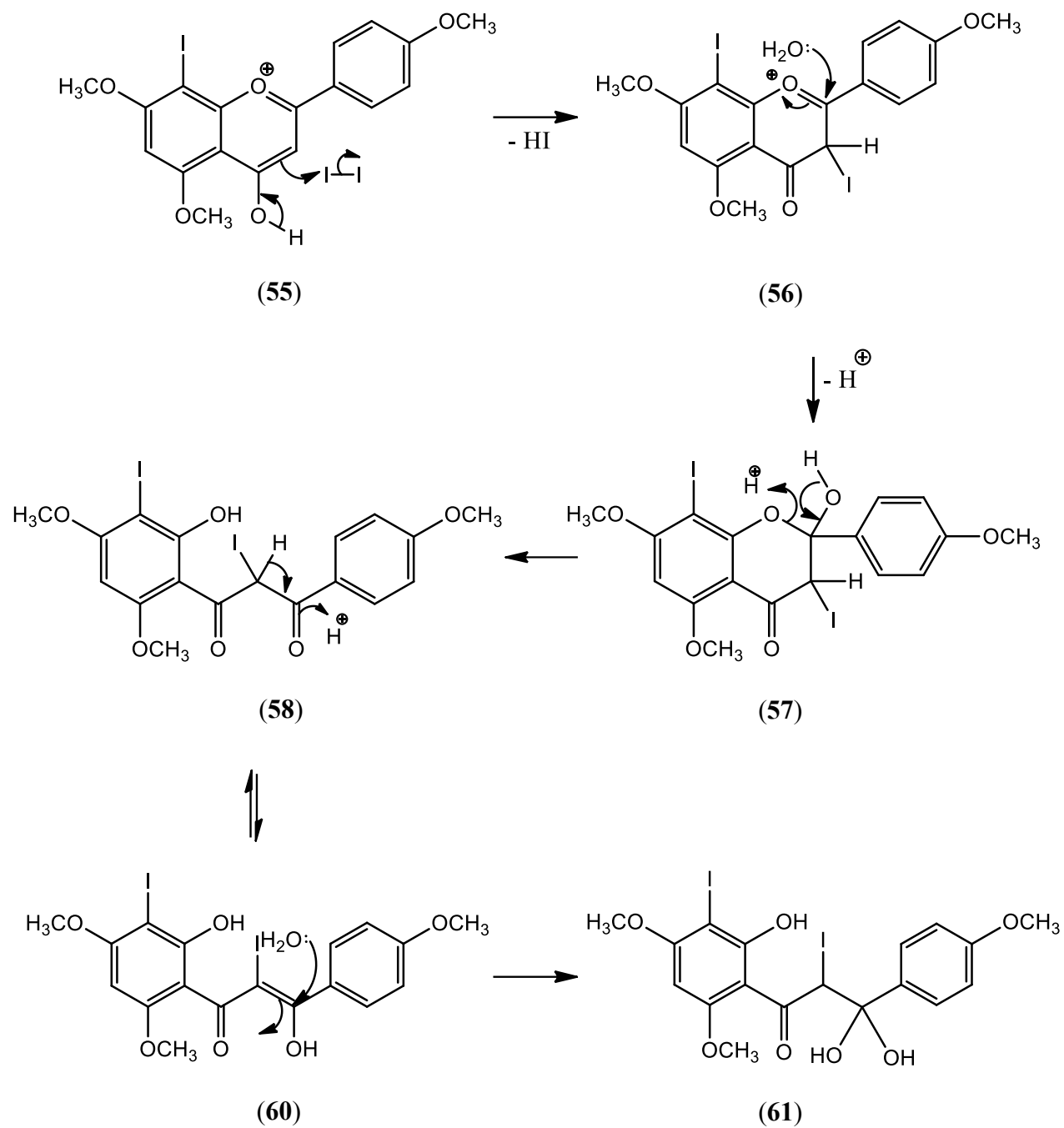
(66)

Em todos os ensaios observou-se que a iodação ocorre regioseletivamente no carbono 8 da flavona, nunca se tendo isolado a 6-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona. Este resultado corrobora um trabalho realizado por Larsen *et al.*, que ao tratar a (*E*)-2'-hidroxi-4',6'-dibenziloxicalcona **23** com 2,3 equiv molar de iodo molecular, em dimetilsulfóxido, a refluxo, sob atmosfera de azoto, isolou a 5,7-dibenziloxi-8-iodoflavona **24** correspondente como produto maioritário e em bom rendimento (70%) (**esquema 12**).¹³⁸ De um modo similar, Park *et al.*, usando o sistema de reagentes I₂/ácido acético glacial, sintetizaram regioseletivamente a 8-iodo-5,7-dimetoxiflavona (**28**) por iodação da 5,7-dimetoxiflavona (**27**) (**esquema 14**).¹⁴⁰ Apesar das posições 6 e 8 estarem fortemente e similarmente ativadas,¹³⁹ o maior impedimento estérico da posição 6, derivado dos grupos substituintes volumosos dos carbonos adjacentes, C-5 e C-7, deverá bloquear a entrada do iodo molecular nesta posição, favorecendo assim a iodação da posição 8, que está comparativamente menos impedida.



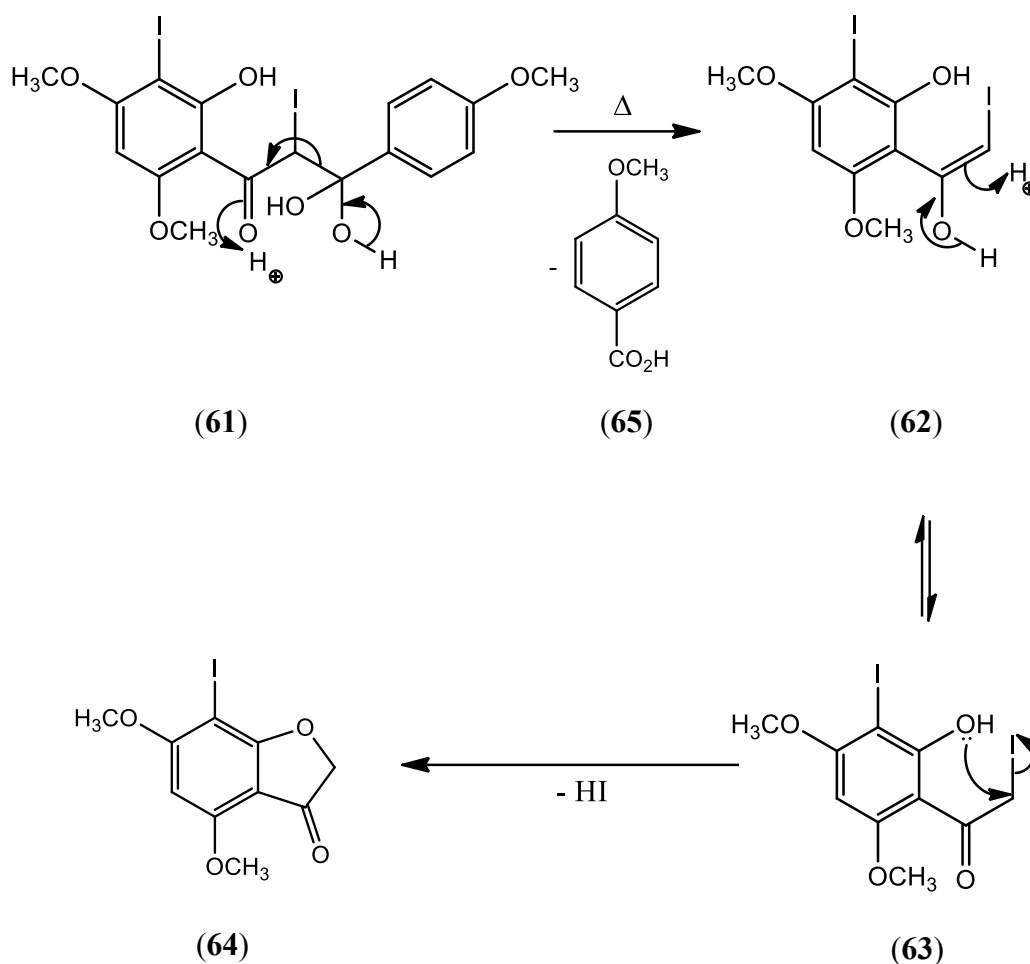
Esquema 28

2.2 - Síntese de derivados iodados de flavonas



Esquema 28 (cont.)

2.3 - Estudos de síntese de (*E*)-8-estirilflavonas



Esquema 28 (cont.)

Adicionalmente, realizou-se a ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxicalcona (**53b**) por tratamento com 1,5 equiv molar de iodo molecular, em refluxo de dimetilsulfóxido, durante 2 horas, tendo-se isolado a 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**) em bom rendimento (75%) (esquema 26).

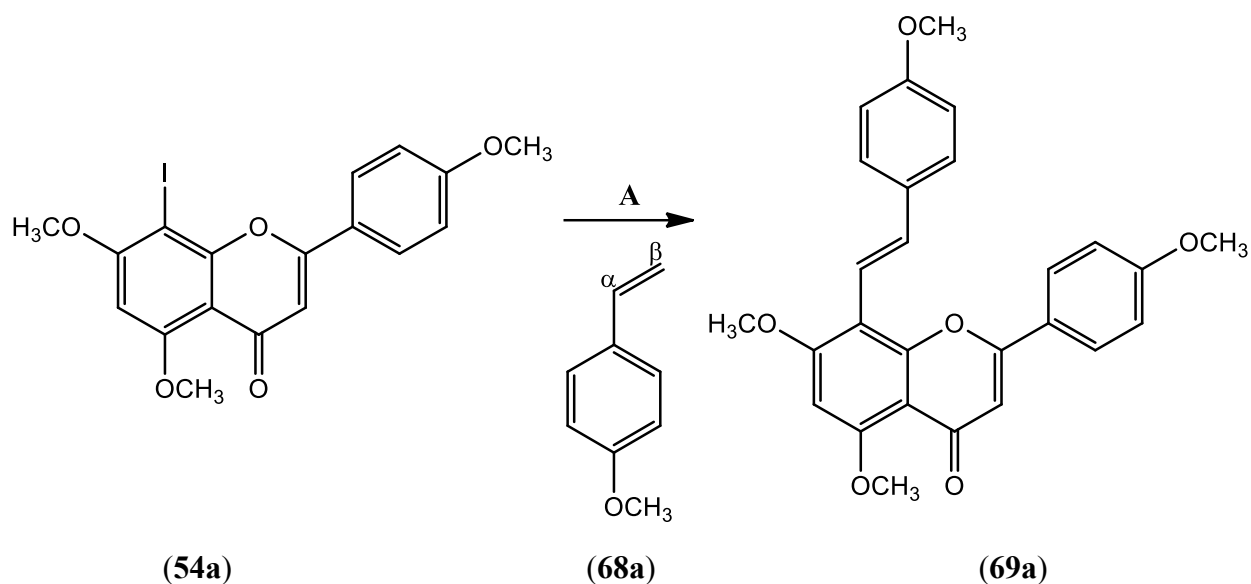
2.3 - Estudos de síntese de (*E*)-8-estirilflavonas através da reação de Heck.

Em seguimento de alguns trabalhos realizados nos últimos anos sobre a aplicação de rea-

2.3 - Estudos de síntese de (*E*)-8-estirilflavonas

ções de Heck na síntese de flavonas alceniladas,^{150,153} pretendeu-se, neste trabalho, realizar o acoplamento cruzado catalisado por paládio entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e o 4-metoxiestireno (**68a**), bem como otimizar as condições experimentais nas quais ocorre esse acoplamento.

Nos trabalhos referidos, os autores fizeram o acoplamento entre bromoflavonas e vários alcenos terminais através de reações de Heck, sob diferentes condições reacionais. Das condições testadas, as que se traduziram em melhores rendimentos foram as condições de Jeffery, que envolvem a utilização de sais de tetralquilamônio, como por exemplo o brometo de tetrabutilamônio.^{150,153} Com base nestes resultados, decidiu-se aplicar as condições de Jeffery como condições base nas reações de Heck realizadas neste trabalho (**esquema 29**).



Esquema 29

Começou-se por realizar um primeiro ensaio no qual se demonstrou ser possível fazer o acoplamento cruzado catalisado por paládio entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e o 4-metoxiestireno (**68a**). Para este fim, procedeu-se com a reação com o dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), em *N,N*-dimetilformamida seca, na presença de cloreto de potássio,

2.3 - Estudos de síntese de (*E*)-8-estirilflavonas

usando-se o carbonato de potássio como base, a 100 °C, durante 24 horas, sob atmosfera de azoto. Após purificação do resíduo obtido por TLC preparativa, isolou-se a (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**) em bom rendimento (70%) (**tabela 2, ensaio 1**). Neste ensaio foram também isolados outros produtos, em quantidades vestigiais, que incluíram a 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**70a**) e a 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**). A 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**70a**) é formada através do acoplamento- α entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e o 4-metoxiestireno (**68a**). Por seu lado, a 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) deverá formar-se por desalogenação da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) catalisada por paládio.

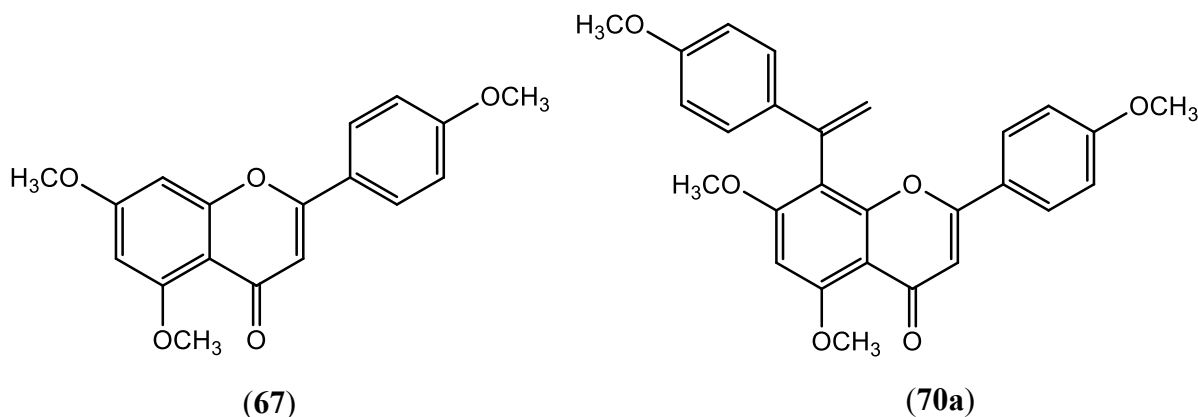
Tabela 2. Condições reacionais e rendimentos da reação de Heck da (*E*)-8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) com o 4-metoxiestireno (**68a**).

Ensaio	Catalisador de Pd (6,2%)	T/ °C	Solvente	Rendimento 69a (%)	Rendimento 70a (%)	Rendimento 67 (%)
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	100	DMF	70	vestigial	vestigial
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	130	DMF	72	3	2
3	Pd ₂ (dba) ₃	100	DMF	45	1	-
4	Pd(PPh ₃) ₄	100	DMF	53	< 9	< 13
5	Pd(acac) ₂	100	DMF	65	8	-
6	Pd(OAc) ₂	100	DMF	66	< 3	-
7	PdCl ₂	100	DMF	83	11	-
8	PdCl ₂	100	NMP	87	< 7	-
9	PdCl ₂	155	NMP	47	-	-

De modo a estudar o efeito do aumento da temperatura nesta reação, realizou-se um ensaio nas mesmas condições de reação, mas a uma temperatura superior (130 °C) (**tabela 2, ensaio 2**). Após purificação por TLC preparativa, isolou-se a (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**) com um rendimento ligeiramente superior (72%) ao registado no ensaio a

2.3 - Estudos de síntese de (*E*)-8-estirilflavonas

100 °C. Sendo assim, o aumento da temperatura pouco favoreceu a formação da (*E*)-8-estirilflavona **69a**, não se justificando o esforço energético. A 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**70a**) e a 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) foram isoladas em quantidades muito reduzidas, 3% e 2%, respectivamente.



Com o objetivo de se encontrarem as melhores condições para a reação de Heck entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e o 4-metoxiestireno (**68a**), procedeu-se à análise do efeito da variação das condições da reação, alterando uma de cada vez. Deste modo, com o objetivo de se encontrar o melhor catalisador para esta reação, realizou-se um *screening* de vários catalisadores de paládio, nos estados de oxidação 0 ou +2, com ligandos de diferentes naturezas coordenados com o centro metálico, mantendo-se todas as restantes condições constantes (**tabela 2, ensaios 1,3-7**). De acordo com os resultados, os rendimentos de síntese da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**) usando-se catalisadores de paládio(II) (65%-83%) são superiores aos rendimentos de síntese do mesmo produto usando-se catalisadores de paládio(0) (45%-53%). Sendo assim, as fontes de paládio(II) mostraram ser melhores catalisadores para esta reação do que as fontes de paládio(0). Em todos os ensaios realizados, a 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**70a**) foi isolada com rendimentos bastante baixos (vestígios-11%). Sendo assim, o acoplamento cruzado catalisado por paládio entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e o 4-metoxiestireno (**68a**) ocorre regiosseletivamente na posição β do 4-metoxiestireno (**68a**), o que deverá ser uma consequência do menor impedimento estérico do carbono- β do 4-metoxiestireno (**68a**) e da maior ativação deste carbono por conjugação eletrônica.¹⁴⁷ Dos catalisadores de paládio testados, usando *N,N*-dimetilformamida como solvente, aquele que se traduziu num maior rendi-

2.3 - Estudos de síntese de (*E*)-8-estirilflavonas

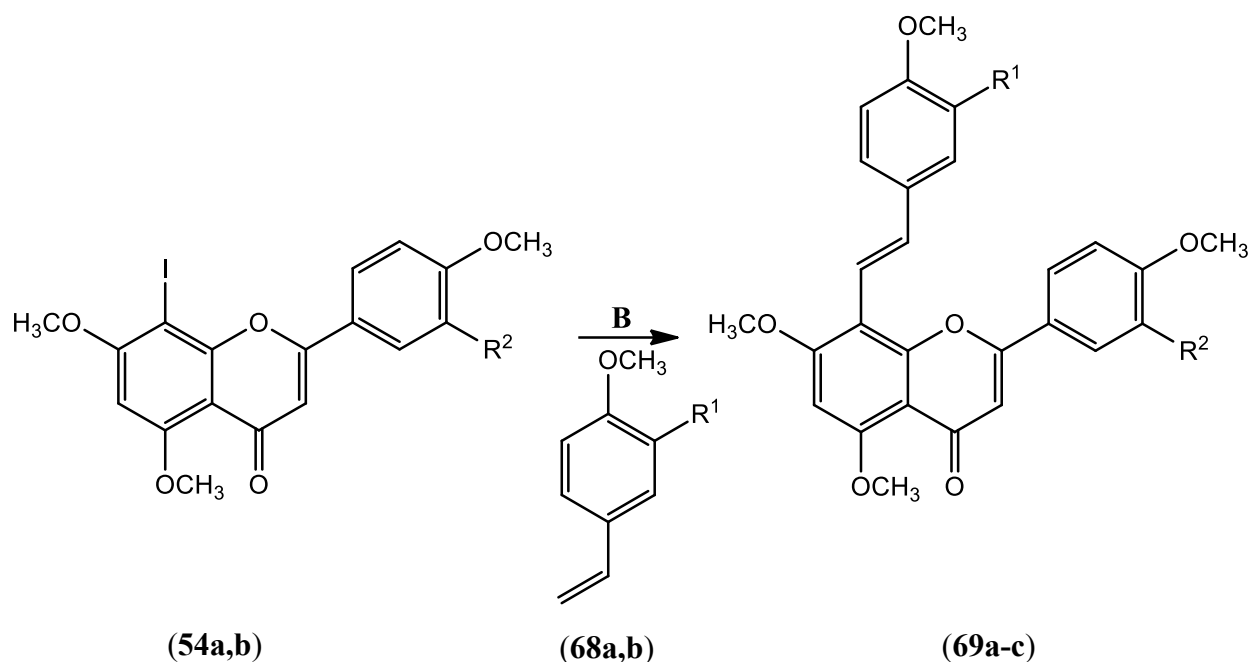
mento de síntese da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**) foi o dicloreto de paládio(II), tendo-se isolado o produto da reação com um bom rendimento final de 83% (**tabela 2, ensaio 7**).

Seguidamente, realizou-se um novo ensaio de acoplamento cruzado entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e o 4-metoxiestireno (**68a**) com um solvente polar aprótico alternativo, a *N*-metil-2-pirrolidona, utilizando-se o dicloreto de paládio(II) como catalisador (**tabela 2, ensaio 8**). Após purificação por TLC preparativa, isolou-se a (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**) em rendimento elevado (87%). Este resultado reflete uma melhoria de rendimento em relação ao ensaio no qual se usou a *N,N*-dimetilformamida como solvente, no qual o produto da reação foi isolado com um rendimento inferior (83%) (**tabela 2, ensaio 7**). Ficou assim demonstrado que a *N*-metil-2-pirrolidona é um melhor solvente que a *N,N*-dimetilformamida para esta reação.

De modo a averiguar-se novamente o efeito da temperatura na reação, realizou-se um ensaio, utilizando a *N*-metil-2-pirrolidona como solvente a 155 °C.¹⁵⁰ Após purificação por TLC preparativa da mistura de reação, isolou-se a (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**) com um rendimento baixo (47%) (**tabela 2, ensaio 9**). Aparentemente, deverá ter ocorrido degradação dos produtos da reação, como consequência da elevada temperatura a que foram sujeitos durante 24 horas.

O trabalho realizado permitiu desenvolver uma metodologia de síntese da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**) por acoplamento cruzado catalisado por paládio entre a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e o 4-metoxiestireno (**68a**) com um elevado rendimento (87%) (**tabela 2, ensaio 8**). A metodologia desenvolvida foi igualmente aplicada à síntese de outros derivados polimetoxilados da (*E*)-8-estirilflavona, incluindo a (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69b**) e a (*E*)-8-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69c**), com rendimentos excelentes, 90% e 93%, respetivamente (**esquema 30**).

2.4 - Síntese de (*E*)-8-estirilflavonas poli-hidroxiladas



B: PdCl₂, NMP, K₂CO₃ (anidro), KCl, TBAB, 100 °C, N₂, 24 h.

69a: R¹ = H, R² = H (87%).

69b: R¹ = H, R² = OCH₃ (90%).

69c: R¹ = OCH₃, R² = OCH₃ (93%).

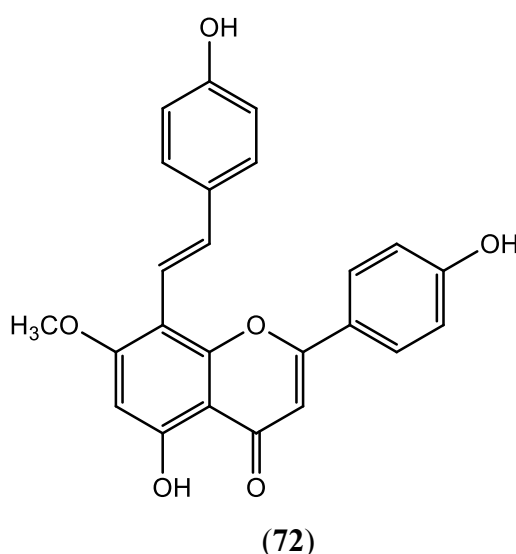
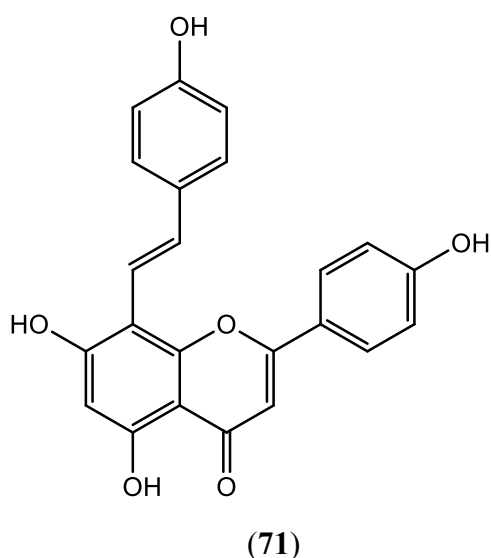
Esquema 30

2.4 - Síntese de (*E*)-8-estirilflavonas poli-hidroxiladas.

Com o objetivo de se obter a (*E*)-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-4',5,7-tri-hidroxiflavona (**71**), realizaram-se dois ensaios de desmetilação da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**). Num primeiro ensaio, adicionou-se uma solução de tribrometo de boro (10,7 equiv molar) a uma mistura, arrefecida à temperatura de -78 °C, de (*E*)-8-estirilflavona **69a** em diclorometano (15 mL) destilado na hora. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética, durante 13 dias, à temperatura ambiente, tendo ocorrido a evaporação do solvente à secura entre o 8º e o 13º dia. A análise do espectro de RMN de ¹H da mistura de reação revelou a presença de uma mistura de (*E*)-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-4',5,7-tri-hidroxiflavona (**71**) e de (*E*)-4',5-di-hidroxi-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-7-metoxiflavona (**72**). Face a este resultado, realizou-se um segundo ensaio, no qual se adicionou uma solução de tribrometo de boro (10,7 equiv molar) a

2.5 - Caracterização estrutural

uma mistura de (*E*)-8-estirilflavona **69a** em diclorometano (11 mL), destilado na hora, arrefecida à temperatura de 0 °C. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética, durante 14 dias, à temperatura ambiente. O espectro de RMN de ^1H da respetiva mistura de reação revelou novamente uma mistura de (*E*)-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-4',5,7-tri-hidroxiavona (**71**) e de (*E*)-4',5-dihidroxi-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-7-metoxiavona (**72**). Os resultados mostram que a metodologia utilizada não permitiu desmetilar completamente a (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiavona (**69a**), como se pretendia, tendo-se obtido misturas idênticas em ambos os ensaios, sendo a (*E*)-8-estirilflavona **71** o produto minoritário ($\approx 38\%$)).



2.5 - Caracterização estrutural dos compostos sintetizados.

Neste capítulo será feita uma análise estrutural dos compostos isolados neste trabalho, com base em espectros de RMN unidimensionais (^1H e ^{13}C) e bidimensionais (HSQC e HMBC), bem como em espectros de massa.

2.5.1 - Caracterização estrutural da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**).

No espectro de RMN de ^1H da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) é possível observar-se um singuleto a δ 14,03 ppm correspondente à ressonância do próton do grupo hidroxilo da posição-2'. Esta atribuição é justificada pela grande desproteção deste próton, dado que se liga

2.5 - Caracterização estrutural

diretamente a um átomo de oxigénio e estabelece uma ligação de hidrogénio com o átomo de oxigénio do grupo carbonilo (C-1).

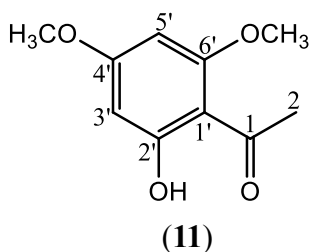
Observam-se dois singuletos, a δ 3,85 ppm e a δ 3,82 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons dos grupos metoxilo ligados aos carbonos C-4' e C-6', respetivamente. O sinal correspondente à ressonância dos 4'-OCH₃ surge a um maior valor de frequência devido ao efeito de conjugação com o grupo carbonilo, que desprotege mais esta posição.

As ressonâncias dos prótons H-2 surgem a menores valores de frequência (δ 2,61 ppm), dado que estes prótons se ligam diretamente ao carbono saturado (C-2) do grupo acetilo.

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5' e H-3' surgem sob a forma de dois dupletos, a δ 5,92 ppm e a δ 6,06 ppm, respetivamente,¹⁵⁹ e apresentam uma constante de acoplamento típica do acoplamento entre prótons aromáticos em posição *meta* ($^4J_{HH} = 2,4$ Hz).

No espetro de RMN de ¹³C da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) destacam-se os sinais correspondentes às ressonâncias do carbono carbonílico, a δ 203,0 ppm, dos carbonos metoxílicos, a δ 55,5 ppm e do carbono do grupo α -metilo, a δ 32,9 ppm.¹⁵⁹

Por análise do espetro de massa, identificou-se o pico atribuído ao ião [M+H]⁺ (m/z 197), correspondendo M à massa molar da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**).



2.5.2 - Caracterização estrutural de (*E*)-2'-hidroxicalconas.

As principais características em comum dos espetros de RMN de ¹H das (*E*)-2'-hidroxicalconas **53a** e **53b**, indicadas na **tabela 3**, incluem:

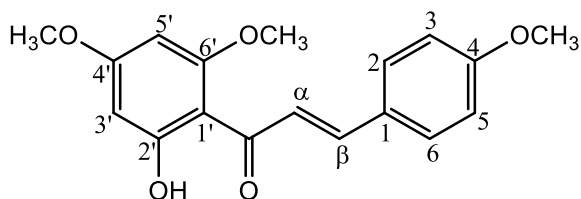
- um singuleto, correspondente à ressonância do próton do grupo hidroxilo ligado diretamente ao carbono C-2', a δ 14,41 - 14,44 ppm. Este sinal surge a elevados valores

2.5 - Caracterização estrutural

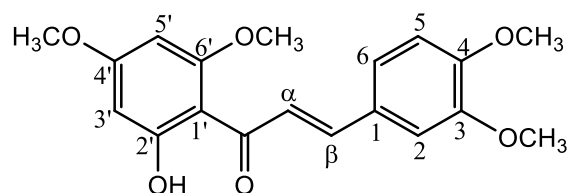
de frequência, devido à ligação de hidrogénio existente entre este protão e o oxigénio do grupo carbonilo e devido ao efeito anisotrópico desprotetor do mesmo grupo carbonilo.

- dois dupletos, correspondentes às ressonâncias dos protões H-5' e H-3', a δ 5,97 ppm e a δ 6,11-6,12 ppm, respetivamente, com uma constante de acoplamento característica do acoplamento entre protões aromáticos em posição *meta* ($^4J_{HH} = 2,3$ Hz). O menor desvio químico a que surgem estes sinais é uma consequência do efeito protetor por ressonância dos grupos hidroxilo e metoxilo, que protegem as posições *orto* e *para*.
- dois dupletos, que surgem a δ 7,78-7,80 ppm e a δ 7,83-7,85 ppm, correspondendo às ressonâncias dos protões H- α e H- β , respetivamente, formando um sistema AB. O sinal atribuído à ressonância do protão H- β surge a um valor de frequência maior, devido ao efeito de ressonância do grupo carbonilo, que desprotege este protão. A constante de acoplamento ($^3J_{HH} = 15,6$ -16,1 Hz) é típica de uma constante de acoplamento de protões olefinicos com uma configuração *trans*.

Em ambos os espectros de RMN de ^1H , os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões dos grupos metoxilo surgem a desvios químicos bastante inferiores que os restantes sinais. No espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53a** existem três singuletos, a δ 3,82-3,92 ppm, correspondentes às ressonâncias de nove protões metoxílicos, enquanto que, no espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53b**, existem quatro singuletos, a δ 3,84-3,94 ppm, correspondentes às ressonâncias de doze protões metoxílicos.



(53a)



(53b)

No espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53a** observam-se dois dupletos, a δ 6,93 ppm e a δ 7,57 ppm, com uma constante de acoplamento de 8,7 Hz, que correspondem às

2.5 - Caracterização estrutural

ressonâncias dos prótons H-3,5 e H-2,6, respectivamente. O sinal atribuído às ressonâncias dos prótons H-3,5 surge a um valor de frequência inferior, dado que estes prótons estão em posição *orto* em relação ao grupo metoxilo da posição 4, sendo por isso protegidos por ressonância.

Tabela 3. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de ^1H de (*E*)-2'-hidroxicalconas **53a** e **53b**.

Composto	53a		53b	
2'-OH	14,44	s	14,41	s
H-5'	5,97	d	5,97	d
	$J = 2,3$		$J = 2,3$	
H-3'	6,11	d	6,12	d
	$J = 2,3$		$J = 2,3$	
H-α	7,82	AB	7,78	AB
	$J = 16,1$		$J = 15,6$	
H-β			7,83	AB
			$J = 15,6$	
H-2	7,57	d	7,13	d
	$J = 8,7$		$J = 1,8$	
H-6			7,22	dd
			$J = 8,4$ e $1,8$	
H-3	6,93	d	-	
	$J = 8,7$			
H-5			6,90	d
			$J = 8,4$	
4-OCH₃	3,82; 3,84 e 3,92	3s	3,93	s
4'-OCH₃			3,84	s
6'-OCH₃			3,92	s
3-OCH₃	-		3,94	s

No espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53b** observa-se um duplo duplete, a δ 7,22 ppm, correspondente à ressonância do próton H-6, com $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,8$ Hz. É também possível identificar-se o sinal correspondente à ressonância do próton H-2 na forma de um duplete, a δ 7,13 ppm, com $^4J_{\text{HH}} = 1,8$ Hz, devido ao acoplamento a longa distância com o próton H-6. O duplete correspondente à ressonância do próton H-5 surge a δ 6,90 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,4$

2.5 - Caracterização estrutural

Hz, verificando-se o acoplamento em *orto* com o próton H-6.

Os assinalamentos dos carbonos da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53b**, de forma inequívoca, foram realizados com recurso aos espectros bidimensionais de HSQC e HMBC.

Por análise do espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53b**, identificaram-se os sinais correspondentes às ressonâncias do carbono carbonílico, que surge a elevados valores de frequência, a δ 192,5 ppm, e dos carbonos dos grupos metoxilo, a δ 55,6-56,0 ppm (**tabela 4**).

Tabela 4. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de (*E*)-2'-hidroxicalconas **53a** e **53b**.

Composto	53a	53b
C-1	128,3	128,6
C-2	130,1	110,4
C-3	114,4	149,1
C-4	161,4	151,1
C-5	114,4	111,2
C-6	130,1	122,6
C-β	142,5	142,7
C-α	125,1	125,4
C=O	192,6	192,5
C-1'	106,3	106,3
C-2'	168,4	168,4
C-3'	93,8	93,8
C-4'	166,0	166,1
C-5'	91,2	91,3
C-6'	162,5	162,4
4'-OCH₃	55,4; 55,6 e 55,9	55,6; 55,8; 55,9 e 56,0
6'-OCH₃		
4-OCH₃		
3-OCH₃		
	-	

Com recurso ao espectro de HSQC foi possível identificar-se os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-3', a δ 93,8 ppm, C-5', a δ 91,3 ppm, C-2, a δ 110,4 ppm, C-6, a δ 122,6 ppm e C-5, a δ 111,2 ppm.

Por análise do espectro de HMBC, destaca-se o assinalamento do carbono C- β , e conse-

2.5 - Caracterização estrutural

quente distinção do carbono C- α , dado que se correlaciona com os prótons H-2 e H-6. Por outro lado, o carbono C-4 correlaciona-se com os prótons H-2 e H-6, enquanto que o carbono C-3 correlaciona-se apenas com o próton H-5, o que permitiu distingui-los. A distinção entre os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-4' e C-6' foi feita considerando o efeito de conjugação com o grupo carbonilo, que causa uma maior desproteção no carbono C-4'. O carbono C-1' foi assinalado dado que se correlaciona com os prótons H-3' e H-5'. No espectro de HMBC, observa-se ainda a correlação entre o carbono C-2' e o próton H-3', o que permitiu o assinalamento deste carbono. O assinalamento do carbono C-1 foi feito dado que este se correlaciona com os prótons H- α e H-5. As principais conectividades observadas no espectro de HMBC estão apresentadas na **figura 1 e 2**.

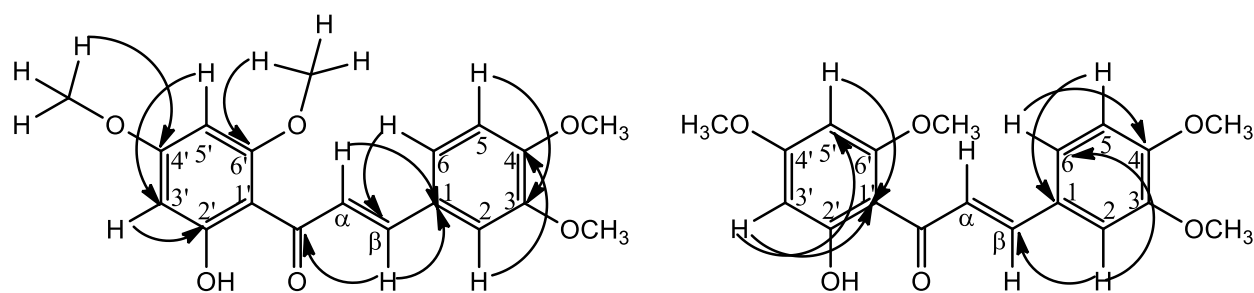


Figura 1 e 2. Principais conectividades presentes no espectro de HMBC da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53b**.

Os assinalamentos dos carbonos da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53a** foram realizados com base no respetivo espectro de RMN de ^{13}C e por comparação com os assinalamentos dos carbonos da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53b**. As grandes diferenças residem nos assinalamentos dos carbonos do anel B, devido à ausência do grupo metoxilo na posição 3. Consequentemente, os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-2,6 e C-3,5 surgem a 130,1 ppm e a 114,4 ppm, respetivamente. Os carbonos C-3,5 entram em ressonância a menores valores de frequência devido ao efeito protetor por ressonância do 4-OCH₃, que protege as posições *orto* e *para*.

Por análise do espectro de massa da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53b**, identificou-se o pico atribuído ao ião $[\text{M}+\text{Na}]^+$, a m/z 367, correspondendo M à massa molar de (*E*)-2'-hidroxicalcona **53b**. Por análise do espectro de massa da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53a**, identificou-se o pico atribuído

2.5 - Caracterização estrutural

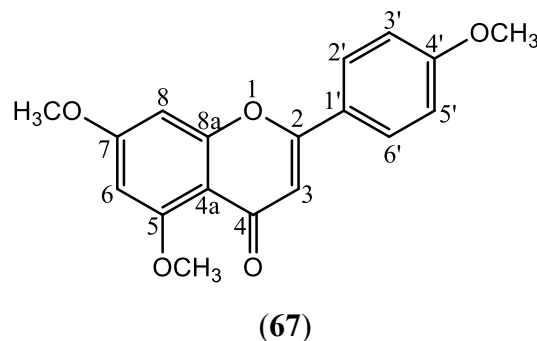
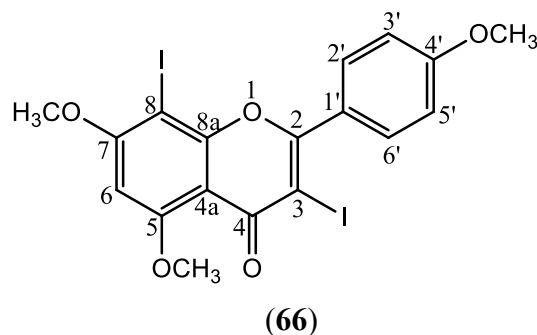
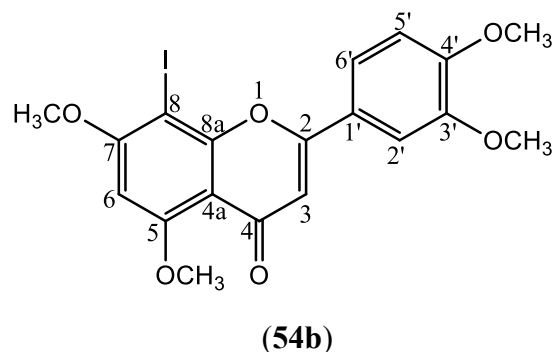
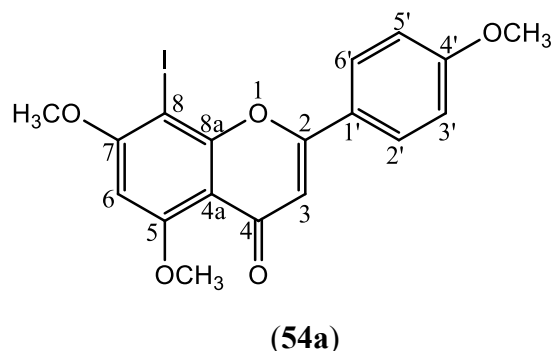
ao íon $[M+Na]^+$, a m/z 337, correspondendo M à massa molar da (*E*)-2'-hidroxicalcona **53a**.

2.5.3 - Caracterização estrutural de flavonas.

A principal característica em comum entre os espectros de RMN de 1H da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**), da 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**) e da 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**) (tabela 5) é a presença de um singuleto, a δ 6,43-6,45 ppm, correspondente à ressonância do próton ligado diretamente ao carbono C-6. A diferença fundamental entre o espectro de RMN de 1H da 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) em relação aos espectros de RMN de 1H dos restantes compostos consiste na presença de dois dupletos, a δ 6,38 ppm e a δ 6,56 ppm, com $^4J_{HH} = 2,2$ Hz, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-6 e H-8, respetivamente. A constante de acoplamento dos dupletos ($^4J_{HH} = 2,2$ Hz) é típica de prótons aromáticos em posição *meta*. O menor desvio químico a que surgem estes sinais deve-se ao efeito protetor por ressonância dos grupos metoxilo ligados aos carbonos C-5 e C-7, que protegem as posições *orto* e *para*.

A principal característica em comum entre os espectros de RMN de 1H das flavonas **54a**, **54b** e **67** é a presença de um singuleto, a δ 6,60-6,67 ppm, atribuído à ressonância do próton H-3.

Uma característica em comum entre os espectros de RMN de 1H das flavonas **54a**, **66** e **67** é



2.5 - Caracterização estrutural

a presença de um duplete, a δ 7,00-7,03 ppm, com $^3J_{HH} = 8,8-8,9$ Hz, correspondente às ressonâncias dos prótons H-3',5'. Nos espectros de RMN de 1H da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) e da 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**) observa-se um duplete, a δ 8,02 ppm, com $^3J_{HH} = 8,8-8,9$ Hz, correspondente às ressonâncias dos prótons H-2',6'. No espectro de RMN da 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) observa-se um duplete, a δ 7,83 ppm, com $^3J_{HH} = 8,8$ Hz, correspondente às ressonâncias dos prótons H-2',6'. Os sinais atribuídos às ressonâncias dos prótons H-3',5' surgem a um valor de frequência inferior, quando comparados com os sinais atribuídos às ressonâncias dos prótons H-2',6', dado que os primeiros estão em posição *orto* em relação ao grupo metoxilo da posição 4', estando por isso sujeitos ao efeito protetor deste último por ressonância.

Tabela 5. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de 1H de flavonas **54a**, **54b**, **66** e **67**.

Composto	54a	54b	66	67
H-6	6,43 s	6,44 s	6,45 s	6,38 d $J = 2,2$
H-8	-	-	-	6,56 d $J = 2,2$
H-3	6,65 s	6,67 s	-	6,60 s
H-2'	8,02 d	7,64-7,66 m	8,02 d	7,83 d
H-6'	$J = 8,9$		$J = 8,8$	$J = 8,8$
H-3'	7,03 d	-	7,03 d	7,00 d
H-5'	$J = 8,9$	6,99 d $J = 9,0$	$J = 8,8$	$J = 8,8$
7-OCH ₃	4,04 s	4,04 s	4,03 s	3,91 e 3,96 2s
5-OCH ₃				
4'-OCH ₃	3,89 s	4,01 s	3,91 s	3,88 s
3'-OCH ₃	-	3,97 s	-	-

No espectro de RMN de 1H da 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**) observa-se um duplete, a δ 6,99 ppm, com $^3J_{HH} = 9,0$ Hz, que corresponde à ressonância do próton H-5'. O multiplete, a δ 7,64 - 7,66 ppm, corresponde às ressonâncias dos prótons H-2',6'.

Nos espectros de RMN de 1H das flavonas **54a**, **54b**, **66** e **67**, os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons dos grupos metoxilo surgem a desvios químicos bastante inferiores que os restantes sinais, sendo por isso fácil distinguí-los. No espectro de RMN de 1H da 8-iodo-3',4',5,7-

2.5 - Caracterização estrutural

tetrametoxiflavona (**54b**) quantificam-se doze prótons metoxílicos, enquanto que nos restantes quantificam-se nove prótons metoxílicos. O assinalamento inequívoco dos carbonos das flavonas **54a**, **54b**, **66** e **67** foi feito com auxílio a espectros de correlação heteronuclear (HSQC e HMBC).

Por análise dos espectros de RMN de ^{13}C das flavonas **54a**, **54b**, **66** e **67**, constata-se que a ressonância do carbono carbonílico (C-4) ocorre a um elevado valor de frequência, a δ 172,7-177,7 ppm, devido ao forte efeito indutivo (**tabela 6**). Adicionalmente, os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos metoxílicos, a δ 55,5-56,8 ppm, também se destacam dos restantes sinais. Nas flavonas **54a**, **54b** e **66**, as ressonâncias dos carbonos ligados diretamente aos átomos de iodo surgem a menores valores de frequência (δ 63,9 - 89,2 ppm) devido ao efeito de “átomo pesado”, que se sobrepõe ao efeito de eletronegatividade, aumentando a escudagem diamagnética destes carbonos, o que permite a sua identificação.¹⁶⁷

Com recurso aos espectros de HSQC das flavonas **54a**, **66** e **67** foi possível identificar-se os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-2',6' e C-3',5', a δ 127,6-132,0 ppm e a δ 113,4-114,4 ppm, respetivamente.

Por análise do espectro de HMBC da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**), observa-se que o carbono C-4 correlaciona-se unicamente com o próton H-3, o que permitiu a identificação deste próton e a distinção do próton H-6. As principais conetividades presentes no espectro de HMBC estão apresentadas na **figura 3**.

Por análise do espectro de HMBC da 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**), não se observa a correlação do carbono C-1' com nenhum outro próton, com a exceção dos prótons H-3',5'. Sendo assim, a posição 3 está substituída com um átomo de iodo. As principais conetividades presentes no espectro de HMBC da 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**) estão apresentadas na **figura 4**.

Por análise do espectro de HMBC da 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**), observa-se que o carbono C-8a correlaciona-se com o próton H-8, o que permitiu distinguir os dupletos correspondentes às ressonâncias dos prótons H-8, a δ 6,56 ppm, e H-6, a δ 6,38 ppm. As principais conetividades presentes no espectro de HMBC da 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) estão apresentadas na **figura 5 e 6**.

Por análise do espectro de HMBC da 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**), observa-se

2.5 - Caracterização estrutural

a correlação dos prótons H-2' e H-6' com os carbonos C-4', C-3' e C-2, o que permitiu a sua identificação. Por outro lado, observa-se a correlação do próton H-5' com os carbonos C-4', C-3' e C-1', o que permitiu igualmente a sua identificação. As principais conectividades presentes no espectro de HMBC da 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**) estão apresentadas na **figura 7** e **8**.

Tabela 6. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C das flavonas **54a**, **54b**, **66** e **67**.

Composto	54a	54b	66	67
C-2	161,2	160,9	161,7 ou 161,8 ou 161,9	160,9
C-3	106,8	107,0	89,2	107,7
C-4	177,5	177,5	172,7	177,7
C-4a	109,9	109,9	106,2	109,2
C-5	161,9 ou 162,3 ou 162,5	162,0 ou 162,6	161,7 ou 161,8 ou 161,9 ou 162,9	160,1 ou 163,9
C-6	91,7	91,8	92,0	96,1
C-7	161,9 ou 162,3 ou 162,5	162,0 ou 162,6	161,7 ou 161,8 ou 161,9 ou 162,9	160,1 ou 163,9
C-8	65,0	64,9	63,9	92,8
C-8a	157,6	157,5	157,6	159,9
C-1'	123,4	123,6	126,2	123,9
C-2'	128,2	109,2	132,0	127,6
C-3'	114,4	149,2	113,4	114,4
C-4'	161,9 ou 162,3 ou 162,5	151,8	161,7 ou 161,8 ou 161,9 ou 162,9	162,0
C-5'	114,4	111,2	113,4	114,4
C-6'	128,2	119,9	132,0	127,6
7-OCH₃	56,6 e 56,7	56,6 e 56,8	56,6 e 56,8	55,8 e 56,5
5-OCH₃				
4'-OCH₃	55,5	56,1	55,5	55,5
3'-OCH₃	-		-	-

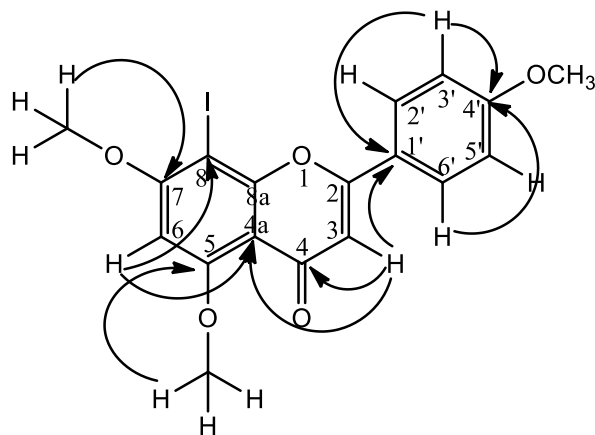


Figura 3. Principais conetividades presentes no espectro de HMBC da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**).

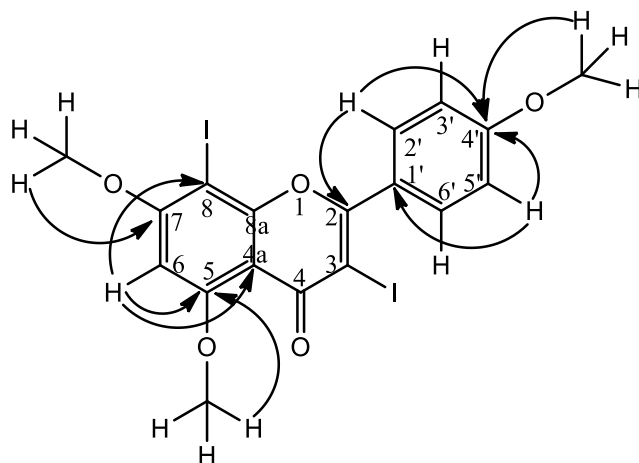


Figura 4. Principais conetividades presentes no espectro de HMBC da 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**).

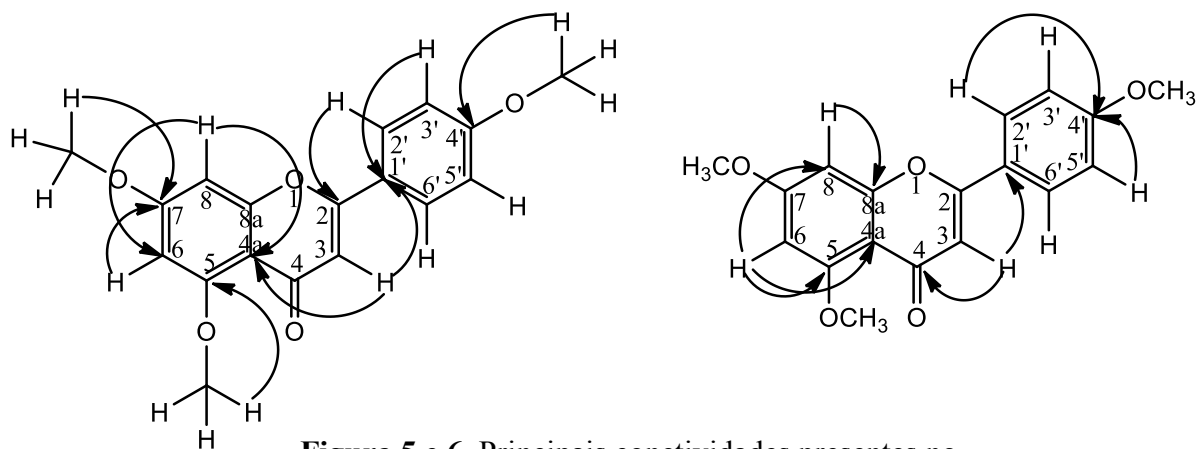


Figura 5 e 6. Principais conetividades presentes no espectro de HMBC da 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**).

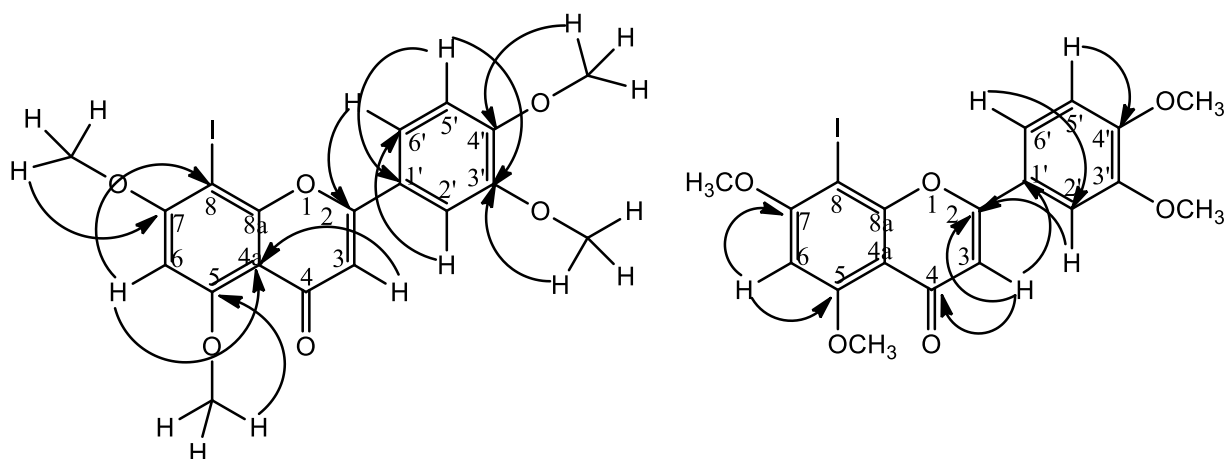


Figura 7 e 8. Principais conetividades presentes no espectro de HMBC da 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**).

Por análise do espectro de massa da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**), identificou-se o pico, a m/z 899, atribuído ao ião $[2M+Na]^+$, correspondendo M à massa molar da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**), confirmando-se assim que o substituinte na posição 8 é um átomo de iodo. Por análise do espectro de massa da 8-iodo-3',4',5,7-trimetoxiflavona (**54b**), identificou-se o pico, a m/z 469, atribuído ao ião $[M+H]^+$, correspondendo M à massa molar da 8-iodo-3',4',5,7-trimetoxiflavona (**54b**), confirmando-se assim que o substituinte na posição 8 é um átomo de iodo. Por análise do espectro de massa da 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**), identificou-se o pico, a m/z 587, correspondente ao ião $[M+Na]^+$, correspondendo M à massa molar da 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**), confirmando-se deste modo que os substituintes nas posições 3 e 8 são átomos de iodo. Por análise do espectro de massa da 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**), identificou-se o pico, a m/z 647, atribuído ao ião $[2M+Na]^+$, correspondendo M à massa molar da 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**).

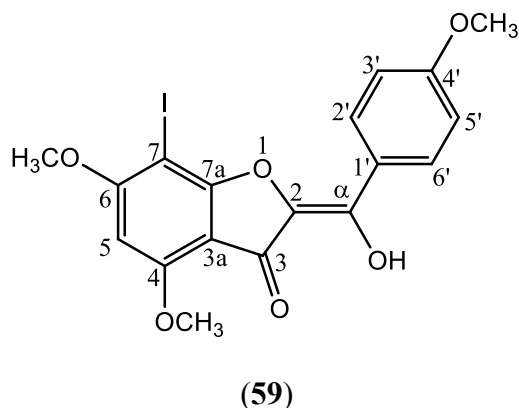
2.5.4 - Caracterização estrutural da α -hidroxi-7-iodo-4,4',6-trimetoxiaurona (**59**).

No espectro de RMN de 1H da aurona **59** existem dois dupletos, a δ 6,84 ppm e a δ 7,77 ppm, com $^3J_{HH} = 8,9$ Hz, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3',5' e H-2',6', respectivamente. O sinal atribuído às ressonâncias dos prótons H-3',5' surge a um valor de frequên-

2.5 - Caracterização estrutural

cia inferior, dado que estes prótons estão em posição *orto* em relação ao grupo metoxilo da posição 4', estando por isso sujeitos ao efeito protetor desse grupo por ressonância.

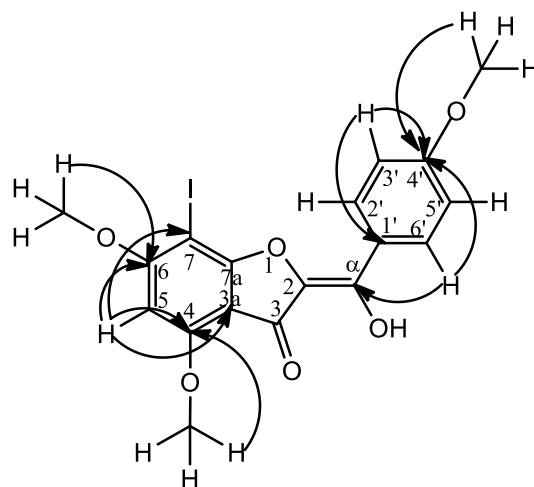
Adicionalmente, a ressonância do próton H-5 ocorre sob a forma de um singuleto, a δ 6,18 ppm. Este sinal surge a valores de frequência relativamente baixos, devido ao efeito de ressonância dos grupos metoxilo ligados aos carbonos C-4 e C-6, que protege as posições *orto* e *para*.



No espectro de RMN de ^1H da aurona **59** observam-se também três singuletos, a δ 3,83-4,06 ppm, correspondentes às ressonâncias de nove prótons metoxílicos.

O assinalamento inequívoco dos prótons da aurona **59** foi feito com auxílio a espectros de correlação heteronuclear (HSQC e HMBC).

Por análise do espectro de RMN de ^{13}C , destacam-se as ressonâncias dos carbonos C- α e C-3 a elevados valores de frequência, a δ 188,5 ppm e δ 190,5 ppm, respetivamente, devido ao forte efeito indutivo. O carbono C- α também sente o efeito desprotetor por ressonância do grupo carbonilo. Igualmente, destacam-se as ressonâncias dos três carbonos metoxílicos a menores valores de frequência, a δ 55,6-57,3 ppm. Na **figura 9** estão apresentadas as principais conexões, que foram determinadas com base



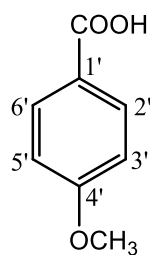
2.5 - Caracterização estrutural

no espectro de HMBC.

Por análise do espectro de massa, identificou-se o pico, a m/z 493, correspondente ao ião $[M+K]^+$, correspondendo M à massa molar da aurona **59**.

2.5.5 - Caracterização estrutural do ácido 4-metoxibenzóico (65).

Por análise do espectro de RMN de 1H do ácido 4-metoxibenzóico (**65**), observam-se dois dupletos, a δ 6,95 ppm e a δ 8,06 ppm, com $^3J_{HH} = 8,8$ Hz, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3',5' e H-2',6', respectivamente. Os prótons H-3',5', como estão em posição *orto* em relação ao grupo 4'-metoxilo, são sujeitos a uma maior proteção devido ao efeito mesomérico, surgindo a menores valores de frequência.



(65)

As ressonâncias dos três prótons do grupo 4'-metoxilo surgem sob a forma de um singuleto a δ 3,88 ppm.

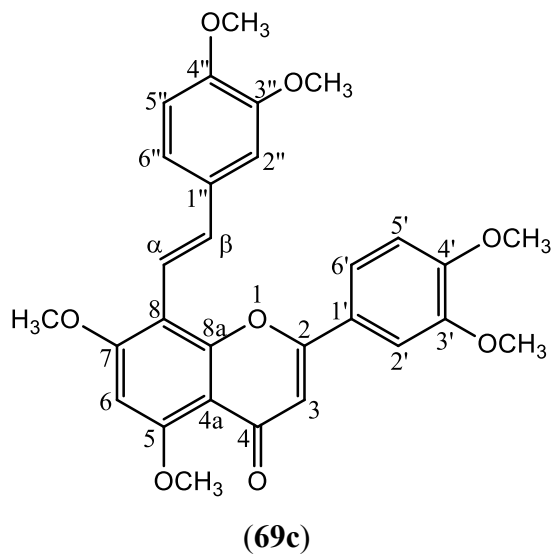
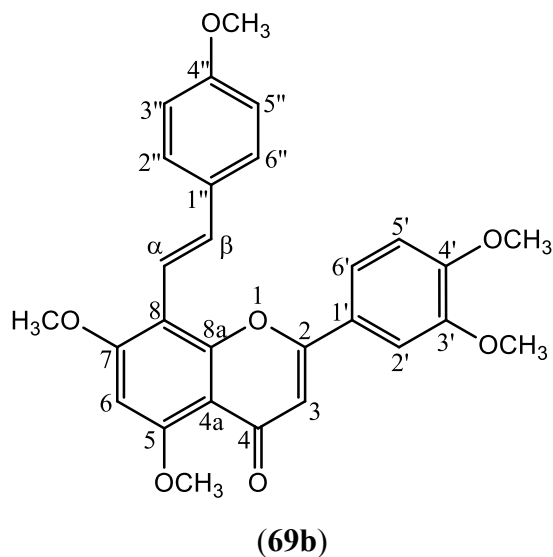
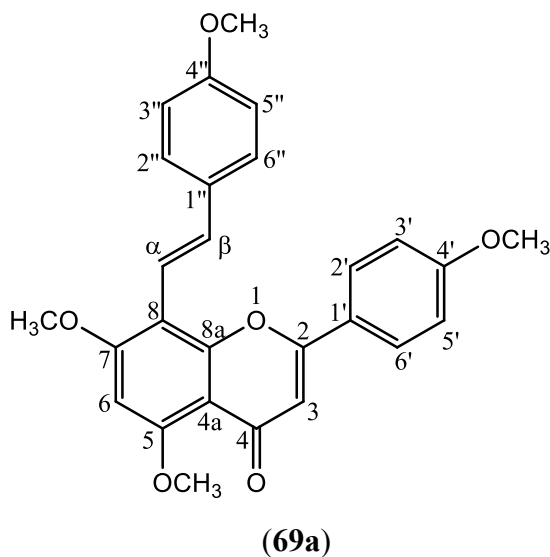
No espectro de RMN de 1H também é visível um pequeno singuleto largo, a δ 13,12 ppm, correspondente à ressonância do próton do grupo carboxilo, tendo este próton um caráter lábil.

2.5.6 - Caracterização estrutural de (E)-8-estirilflavonas.

Nos espectros de RMN de 1H da (E)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**), da (E)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69b**) e da (E)-8-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69c**) observam-se dois singuletos, a δ 6,62-6,65

2.5 - Caracterização estrutural

ppm e a δ 6,46-6,48 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3 e H-6, respectivamente (tabela 7).



Outro aspecto em comum entre os espectros de RMN de ^1H das (*E*)-8-estirilflavonas **69a-c** é a presença de dois dupletos, a δ 7,27-7,30 ppm e a δ 7,40-7,45 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α e H- β , respectivamente, com $^3J_{\text{HH}} = 16,5\text{-}16,6$ Hz, típica de uma constante de acoplamento de prótons olefínicos com uma configuração *trans*.

Por análise dos espectros de RMN de ^1H das (*E*)-8-estirilflavonas **69a** e **69b**, observam-se

2.5 - Caracterização estrutural

dois dupletos, a δ 6,90-6,94 ppm e a δ 6,49-6,51 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,6-8,7$ Hz, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3'',5'' e H-2'',6'', respectivamente. Os prótons H-3'',5'', como estão em posição *orto* em relação ao grupo metoxilo ligado ao carbono C-4'', são mais protegidos devido ao efeito mesomérico e, conseqüentemente, surgem a menores valores de frequência.

Tabela 7. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) e constantes de acoplamento (J , Hz) de

RMN de ^1H de (*E*)-8-estirilflavonas **69a-c**.

Composto	69a		69b		69c	
H-3	6,62	s	6,65	s	6,65	s
H-6	6,46	s	6,47	s	6,48	s
H-2'	7,86	d	7,41	d	7,40	d
	$J = 8,8$		$J = 2,0$		$J = 2,1$	
H-6'			7,52 - 7,54	m	7,53	dd
					$J = 8,5$ e $2,1$	
H-3'	6,98	d	-		-	
H-5'	$J = 8,8$		6,95	d	6,93	d
			$J = 8,6$		$J = 8,5$	
H- β	7,45	d	7,42	d	7,40	d
	$J = 16,6$		$J = 16,6$		$J = 16,5$	
H- α	7,30	d	7,28	d	7,27	d
	$J = 16,6$		$J = 16,6$		$J = 16,5$	
H-2''	7,48	d	7,51	d	7,10	d
	$J = 8,7$		$J = 8,6$		$J = 1,8$	
H-6''					7,07	dd
					$J = 8,2$ e $1,8$	
H-3''	6,93	d	6,90	d	-	
H-5''	$J = 8,7$		$J = 8,6$		6,87	d
					$J = 8,2$	
7-OCH ₃	4,03 e 4,04	2s	4,03 e 4,04	2s	4,04 e 4,05	2s
5-OCH ₃						
4'-OCH ₃	3,86 e 3,88	2s	3,73; 3,84 e 3,94	3s	3,72; 3,92; 3,94 e 3,94	4s
4''-OCH ₃						
3'-OCH ₃	-					
3''-OCH ₃	-		-			

No espectro de RMN de ^1H da (*E*)-8-estirilflavona **69a** observam-se dois dupletos, a δ 6,98 ppm e a δ 7,86 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3',5' e H-

2',6', respectivamente. Também aqui se observa que o efeito mesomérico protege mais os prótons H-3',5'.

No espectro de RMN de ^1H da (*E*)-8-estirilflavona **69b** observa-se um duplete, a δ 7,41 ppm, com $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, correspondente à ressonância do próton H-2'. A ressonância do próton H-6' ocorre a δ 7,52-7,54 ppm, na forma de um multiplete. O próton H-5' entra em ressonância a δ 6,95 ppm, como um duplete, com $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz.

Por análise do espectro de RMN de ^1H da (*E*)-8-estirilflavona **69c** observa-se um duplo duplete, a δ 7,53 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 2,1$ Hz, correspondente à ressonância do próton H-6'. Observa-se também um duplete, a δ 6,93 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, que corresponde à ressonância do próton H-5', verificando-se o acoplamento em *orto* com o próton H-6'. A ressonância do próton H-2' surge a δ 7,40 ppm, na forma de um duplete, com $^4J_{\text{HH}} = 2,1$ Hz, verificando-se o acoplamento a longa distância com o próton H-6'.

No espectro de RMN de ^1H da (*E*)-8-estirilflavona **69c** observa-se um segundo duplo duplete, a δ 7,07 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,8$ Hz, correspondente à ressonância do próton H-6''. A ressonância do próton H-5'' surge a δ 6,87 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz, verificando-se o acoplamento em *orto* com o próton H-6''. A ressonância do próton H-2'' surge a δ 7,10 ppm, na forma de um duplete, com $^4J_{\text{HH}} = 1,8$ Hz, verificando-se o acoplamento a longa distância com o próton H-6''.

Nos espectros de RMN de ^1H das (*E*)-8-estirilflavonas **69a-c** observam-se os singuletos, a δ 3,72-4,05 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons metoxílicos.

O assinalamento inequívoco dos carbonos da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**) foi feito com auxílio a espectros de correlação heteronuclear.

Por análise do espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-8-estirilflavona **69a**, destaca-se a ressonância do carbono carbonílico (C-4) a maiores valores de frequência, a δ 178,2 ppm. Neste espectro também se sobressaem as ressonâncias dos quatro carbonos metoxílicos a menores valores de frequência, a δ 55,3-56,4 ppm (**tabela 8**).

Com base no espectro de HSQC, foi possível identificar os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-3, a δ 114,4 ppm e C-6, a δ 132,2 ppm.

2.5 - Caracterização estrutural

Tabela 8. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de (*E*)-8-estirilflavonas **69a-c**.

Composto	69a	69b	69c
C-2	161,0 ou 161,2	161,0 ou 161,3	160,9 ou 161,3
C-3	107,3	107,4	107,5
C-4	178,2	178,2	178,2
C-4a	109,0	108,9	109,0
C-5	159,6	159,7	159,8
C-6	91,5	91,5	91,5
C-7	161,0 ou 161,2	161,0 ou 161,3	160,9 ou 161,3
C-8	107,8	107,9	107,9
C-8a	156,1	156,0	156,1
C-1'	124,1	124,3	124,4
C-2'	127,9	108,6	108,8
C-3'	114,4	149,2	149,2
C-4'	162,0	151,6	151,7
C-5'	114,4	111,1	111,1
C-6'	127,9	119,6	119,6
C- α	115,7	115,9	116,3
C- β	132,4	132,6	132,9
C-1''	131,2	131,2	131,6
C-2''	127,4	127,4	108,7
C-3''	114,1	114,1	148,9
C-4''	159,1	159,2	149,3
C-5''	114,1	114,1	111,3
C-6''	127,4	127,4	119,4
5-OCH ₃	55,3; 55,5; 55,9 e 56,4	55,4; 55,7; 56,0; 56,1 e 56,4	55,8; 55,9; 56,0; 56,0; 56,1 e 56,4
7-OCH ₃			
4'-OCH ₃			
4''-OCH ₃			
3'-OCH ₃			
3''-OCH ₃			

Por análise do espectro de HMBC, traçaram-se várias conectividades que estão representadas na **figura 10 e 11**, das quais se destacam as que permitiram:

- assinalar inequivocamente os carbonos C- α e C- β , dado que os prótons H-2'',6'' se correlacionam com o carbono C- β , o próton H- β correlaciona-se com o carbono C-8 e o próton H- α correlaciona-se com o carbono C-1'', C-8a e C-7.

2.5 - Caracterização estrutural

- assinalar inequivocamente que o grupo 2-(4-metoxifenil)vinilo se liga no carbono C-8, dado que se o substituinte 2-(4-metoxifenil)vinilo estivesse ligado ao carbono C-6, então o próton H- α correlacionar-se-ia com os carbonos C-5 e C-7. Porém, observa-se a correlação com o carbono C-7 e C-8a.

Os assinalamentos dos carbonos das (*E*)-8-estirilflavonas **69b** e **69c** foram feitos com base na análise dos respectivos espectros de RMN de ^{13}C e na caracterização estrutural realizada para a (*E*)-8-estirilflavona **69a**. As principais diferenças entre os espectros de RMN de ^{13}C advêm da presença de um grupo metoxilo na posição 3' ou 3'', conforme o derivado.

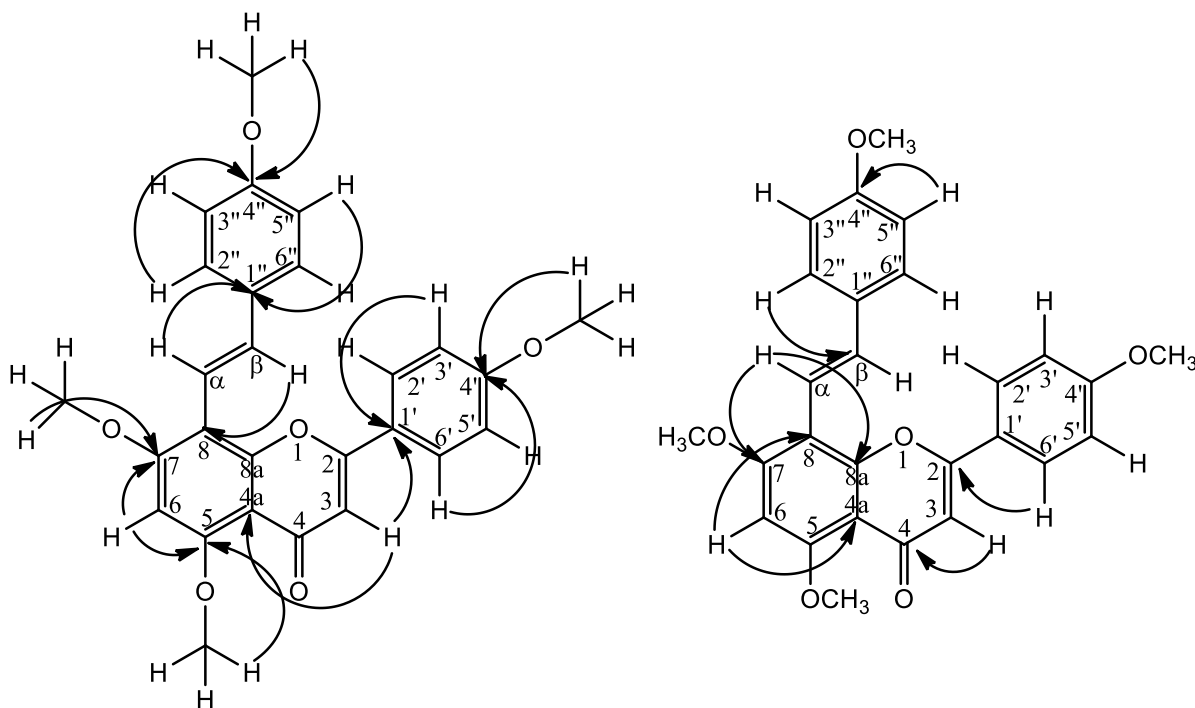


Figura 10 e 11. Principais conetividades presentes no espectro de HMBC da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**).

No espectro de massa da (*E*)-8-estirilflavona **69a** identificou-se o pico, a m/z 445, atribuído ao ião $[\text{M}+\text{H}]^+$, correspondendo M à massa molar da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**). No espectro de massa da (*E*)-8-estirilflavona **69b** identificou-se o pico, a

2.5 - Caracterização estrutural

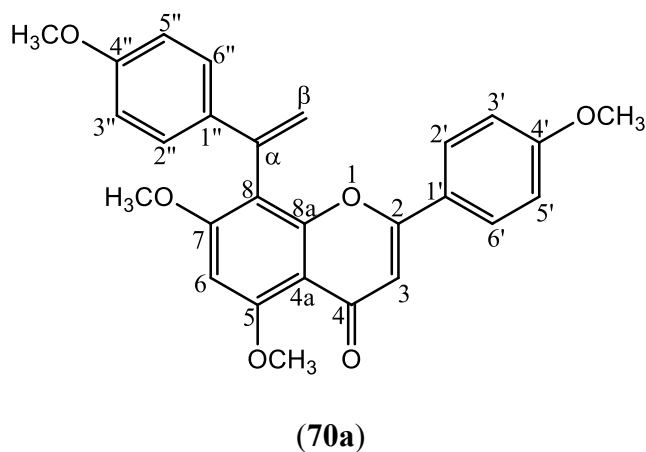
m/z 475, atribuído ao íon $[M+H]^+$, correspondendo M à massa molar da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69b**). Por fim, no espectro de massa da (*E*)-8-estirilflavona **69c** identificou-se o pico, a m/z 505, atribuído ao íon $[M+H]^+$, correspondendo M à massa molar da (*E*)-8-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69c**).

2.5.7 - Caracterização estrutural de produtos resultantes do acoplamento- α .

As principais características em comum entre os espectros de RMN de 1H da 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**70a**), da 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**70b**) e da 8-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-trimetoxiflavona (**70c**), indicadas na **tabela 9**, incluem a presença de:

- dois singletos, a δ 6,50 ppm e a δ 6,55-6,60 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-6 e H-3, respectivamente.
- dois dupletos, a δ 5,24-5,25 ppm e a δ 6,02-6,05 ppm, com uma constante de acoplamento muito pequena ($^2J_{HH} = 0,7-0,8$ Hz), correspondentes às ressonâncias dos dois prótons H- β .

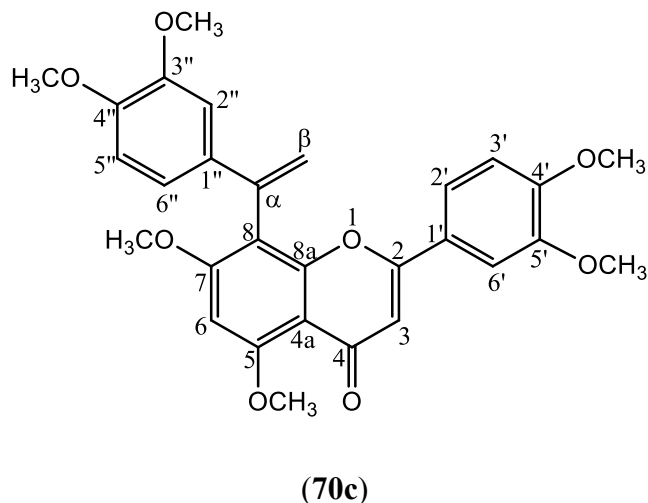
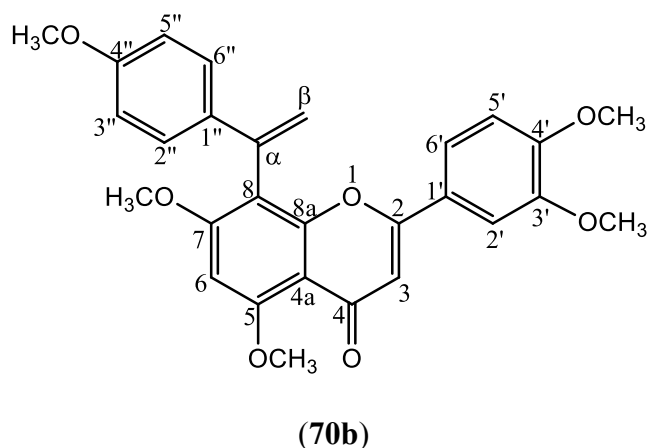
No espectro de RMN de 1H da 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**70a**) observam-se dois dupletos, a δ 7,46 ppm e a δ 6,84 ppm, com $^3J_{HH} = 8,9$ Hz, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2',6' e H-3',5', respectivamente. Observam-se também dois dupletos, a δ 7,32 ppm e a δ 6,83 ppm, com $^3J_{HH} = 8,8$ Hz, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2'',6'' e H-3'',5'', respectivamente. Os prótons em posição *orto* em relação aos grupos metoxilo, ligados aos carbonos C-4' ou C-4'', entram em ressonância a menores



2.5 - Caracterização estrutural

valores de frequência, devido ao efeito protetor por ressonância.

No espectro de RMN de ^1H da 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**70b**) observa-se um duplo duplete, a δ 7,20 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 2,1$ Hz, correspondente à ressonância do próton H-6'. A ressonância do próton H-2' surge a δ 7,13 ppm, sob a forma de um duplete, com $^4J_{\text{HH}} = 2,1$ Hz, acoplado a longa distância com o próton H-6'. A ressonância do próton H-5' surge a δ 6,82 ppm, sob a forma de um duplete, com $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, acoplado em *orto* com o próton H-6'. Neste espectro observam-se também dois dupletos, a δ 6,81 ppm e δ 7,32 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-3'',5'' e H-2'',6'', respectivamente. Novamente, observa-se que o efeito mesomérico protege mais os prótons H-3'',5''.



No espectro de RMN de ^1H da 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**70c**) observa-se um duplo duplete, a δ 7,20 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, correspondente à ressonância do próton H-6'. A ressonância do próton H-2' surge a δ 7,13 ppm, sob a forma de um duplete, com $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, acoplado a longa distância com o próton H-6'. A ressonância do próton H-5' surge a δ 6,82 ppm, na forma de um duplete, com $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz, acoplado em *orto* com o próton H-6'. Neste espectro observa-se um duplete, a δ 6,81 ppm, com $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, correspondente à ressonância do próton H-5''. A ressonância do próton H-2'' surge a δ 7,05 ppm, na forma de um duplete, com $^4J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz. Por fim, observa-se um multiplete, a δ 6,73-6,76 ppm, correspondente à ressonância do próton H-6''.

2.5 - Caracterização estrutural

Nos espectros de RMN de ^1H dos derivados **70a-c** observam-se os singletos, a δ 3,73-4,07 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons metoxílicos.

Tabela 9. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) e constantes de acoplamento (J , Hz) de RMN de ^1H dos derivados **70a-c**.

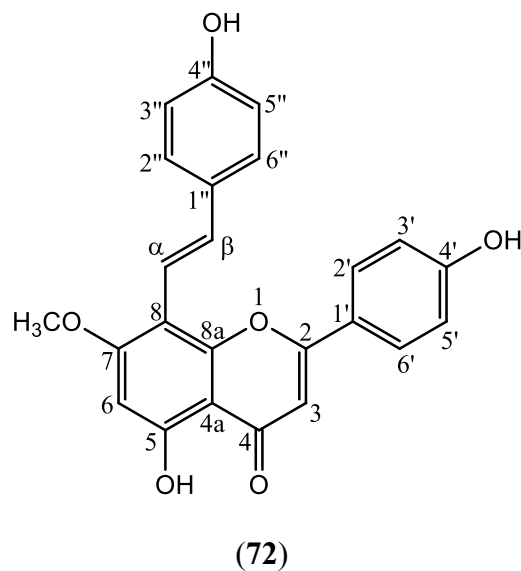
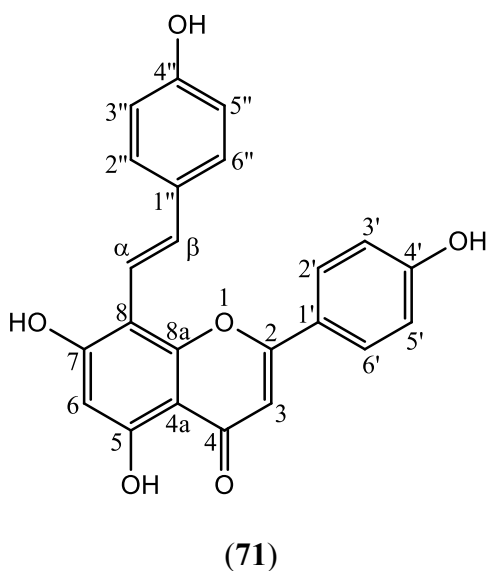
Composto	70a	70b	70c
H-3	6,55 s	6,60 s	6,59 s
H-6	6,50 s	6,50 s	6,50 s
H-2'	7,46 d $J = 8,9$	7,13 d $J = 2,1$	7,13 d $J = 2,0$
H-6'		7,20 dd $J = 8,5$ e $2,1$	7,20 dd $J = 8,6$ e $2,0$
H-3'	6,84 d $J = 8,9$	-	-
H-5'		6,82 d $J = 8,5$	6,82 d $J = 8,6$
H-β (1)	5,25 d $J = 0,7$	5,24 d $J = 0,8$	5,27 s
H-β (2)	6,02 d $J = 0,7$	6,05 d $J = 0,8$	6,05 s
H-2''	7,32 d $J = 8,8$	7,32 d $J = 8,8$	7,05 d $J = 2,0$
H-6''			6,73-6,76 m
H-3''	6,83 d $J = 8,8$	6,81 d $J = 8,8$	-
H-5''			6,81 d $J = 8,5$
7-OCH₃	3,78; 3,82; 3,88 e 4,05	3,73; 3,77; 3,87; 3,90 e 4,06	3,73; 3,84; 3,88; 3,89 e 4,07
5-OCH₃			
4'-OCH₃			
4''-OCH₃			
3'-OCH₃	-		
3''-OCH₃	-	-	

2.4.8 - Caracterização da mistura resultante da reação de desmetilação da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**).

Por análise do espectro de RMN de ^1H da mistura resultante da reação de desmetilação da

2.5 - Caracterização estrutural

(*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**), identificam-se quatro singletos, a δ 9,68 ppm, a δ 10,52 ppm, a δ 11,33 ppm e a δ 13,29 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons dos quatro grupos hidroxilo da (*E*)-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-4',5,7-tri-hidroxiflavona (**71**) (**figura 12**). É também possível identificar-se três singletos, a δ 9,71 ppm, a δ 10,53 ppm e a δ 13,44 ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons dos três grupos hidroxilo da (*E*)-4',5-di-hidroxi-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-7-metoxiflavona (**72**). Adicionalmente, observa-se um singuleto, δ 4,03 ppm, que corresponde às ressonâncias dos prótons metoxílicos do grupo 7-OCH₃ da (*E*)-4',5-di-hidroxi-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-7-metoxiflavona (**72**). Este assinalamento é também justificado pela ausência do singuleto correspondente à ressonância do próton do grupo hidroxilo ligado ao carbono C-7, que é um sinal característico pela sua labilidade, indicando que o grupo 7-OH está metilado. Com base nesta análise, conclui-se que a mistura de reação é composta pelas (*E*)-8-estirilflavonas **71** e **72**, sendo que o produto minoritário é a (*E*)-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-4',5,7-tri-hidroxiflavona (**71**) (38%).



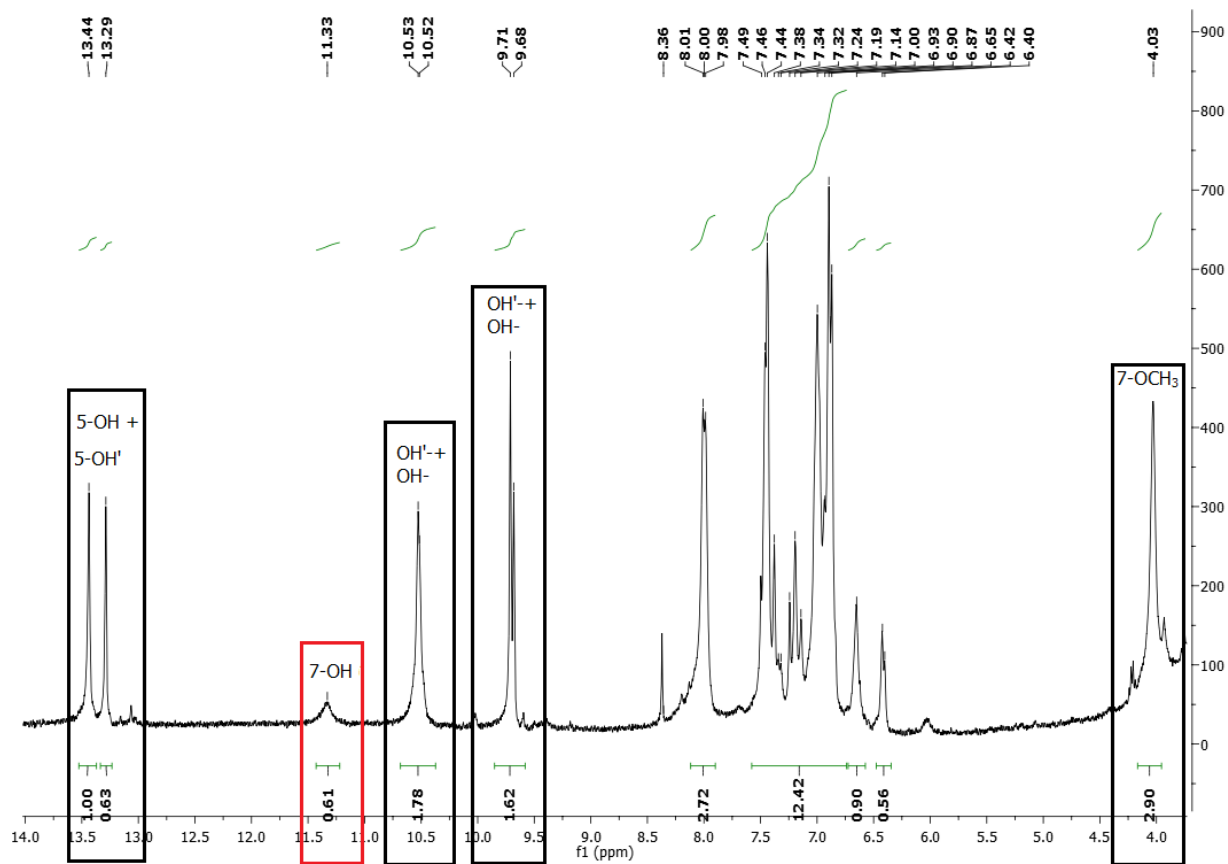


Figura 12. Espetro de RMN de ^1H da mistura resultante da reação de desmetilação da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**).

CAPÍTULO 3 - Conclusões Gerais e Perspetivas Futuras

3 - Conclusões gerais e perspectivas futuras.

Realizou-se a síntese regioseletiva da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) a partir da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**), numa reação *one-pot*, por aplicação do sistema de reagentes I₂/DMSO, em bom rendimento (77%). A 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**) foi sintetizada a partir da 2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxicalcona (**53b**) por aplicação do sistema de reagentes I₂/DMSO, também com um bom rendimento final (75%). Os estudos de ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**), realizados neste trabalho, permitiram concluir que:

- ✓ a quantidade molar de iodo molecular utilizada na reação é determinante na composição da mistura de reação;
- ✓ a utilização de 1 equiv molar de iodo molecular, em dimetilsulfóxido, a refluxo, durante 45 minutos, garantiu a melhor seletividade de síntese da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**).
- ✓ o aumento da quantidade molar de iodo molecular na reação não se traduziu na formação de derivados di-iodados de flavonas em quantidades significativamente elevadas;
- ✓ a ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) pode ser realizada a 130 °C;
- ✓ o aumento do tempo de reação para 90 minutos traduziu-se na diminuição do rendimento de síntese da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**).

Nesta dissertação desenvolveu-se também uma metodologia de síntese das (*E*)-8-estirilflavonas **69a**, **69b** e **69c** através da reação de Heck, nas condições de Jeffery, entre as 8-iodoflavonas **54a** e **54b** com os derivados de estireno **68a** e **68b** com excelentes rendimentos (87-93%). Em alguns casos foi também possível obter os compostos resultantes do acoplamento α , como produtos minoritários.

Futuramente, poder-se-á aplicar a metodologia desenvolvida neste trabalho à síntese de outros derivados de (*E*)-8-estirilflavonas, que possuam outros grupos substituintes. É justificável a realização de um ensaio com radiação de microondas como fonte de energia alternativa, de modo averiguar se ocorre a diminuição do tempo de reação, com consequente aumento da eficiência e-

3 - Conclusões gerais e perspectivas futuras

nergética. É pertinente a realização de um novo ensaio de desmetilação, aplicando a metodologia usada neste trabalho, mas aumentando o tempo de reação, numa tentativa de desmetilar completamente o grupo 7-OCH₃ da (*E*)-4',5-di-hidroxi-8-[2-(4-hidroxifenil)vinil]-7-metoxiflavona (**72**). Em caso de insucesso, poder-se-á investigar a aplicação de outros métodos de desmetilação. Considerando que os derivados poli-hidroxilados das (*E*)-8-estirilflavonas poderão, em princípio, ter uma forte atividade antioxidante, é relevante a realização de um estudo da atividade antioxidante, aplicando, numa primeira fase, o método DPPH como método de avaliação preliminar da atividade antirradicalar destes derivados.

CAPÍTULO 4 - Parte Experimental

4.1 - Reagentes e equipamentos utilizados.

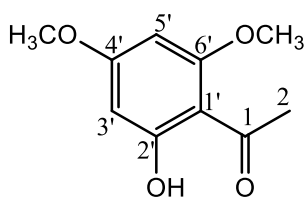
Durante este trabalho foram tidos em consideração os seguintes aspetos:

- Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.
- Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efetuadas eram analiticamente puros.
- A *N,N*-dimetilformamida foi seca com peneiros moleculares ativados.
- A evolução das reações químicas foi controlada por cromatografia de camada fina (TLC), em folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄ da Merck.
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efetuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 GF₂₅₄ da Merck, com 0,5 mm de espessura e ativadas na estufa a 100 °C durante 12 horas. Após a eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a um $\lambda = 254$ e/ou 366 nm.
- As purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas em colunas de sílica gel 60, da Merck, de granulometria 0,040-0,063 mm (sílica “flash”).
- Os valores de ponto de fusão foram determinados num aparelho Büchi Melting Point B-540.
- Os espectros de massa foram efetuados num espectrómetro Micromass Q-Tof-2TM, recorrendo-se a técnica de electrospray como fonte de ionização, com o cone a operar a 30 V. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa.
- Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram obtidos num aparelho Bruker Avance 300 operando a uma frequência de 300,13 e 75,47 MHz, respetivamente. Como padrão interno usou-se o tetrametilsilano (TMS). Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos em solução de clorofórmio deuterado.

- Nas caracterizações efectuadas por RMN de ^1H indica-se, para além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento (J , Hz).
- Os assinalamentos inequívocos das ressonâncias dos protões e carbonos foram efectuados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC.

4.2 - Síntese da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**).

A uma solução de 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**10**) (2,00 g; 11,89 mmol) em acetona (50 mL) adicionou-se K_2CO_3 (7,23 g; 52,32 mmol) e Me_2SO_4 (2,48 mL; 26,16 mmol). A mistura de reação foi mantida em refluxo, durante 20 minutos, sob agitação magnética e sob atmosfera de azoto. Após remoção do K_2CO_3 por filtração por sucção, evaporou-se a acetona, recristalizando-se, de seguida, o resíduo obtido em etanol. Fez-se uma nova filtração por sucção, isolando-se assim a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) pretendida (82%; 1,91 g).



(**11**)

2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**): sólido cristalino branco, p.f. 78-79 °C (recristalizado em etanol, lit.⁹⁵ 80-81 °C; recristalizado em éter etílico:hexano, lit.⁹⁶ 78-80 °C);

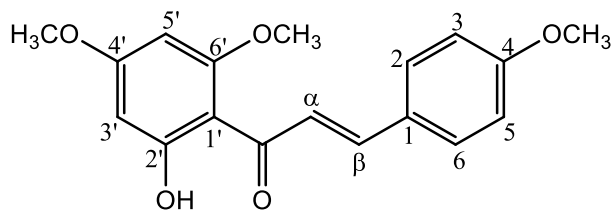
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 2,61 (s, 3 H, H-2); 3,82 (s, 3 H, 6'-OCH₃); 3,85 (s, 3 H, 4'-OCH₃); 5,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-5'); 6,06 (d, J = 2,4 Hz, 1 H, H-3'); 14,03 (s, 1H, 2'-OH) ppm.

RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ = 32,9 (C-2); 55,5 (4',6'-OCH₃); 90,8 (C-5'); 93,4 (C-3'); 105,9 (C-1'); 162,9 (C-2'); 166,0 (C-6'); 167,6 (C-4'); 203,0 (C=O) ppm.

EM (ESI) m/z (int.rel.): 197 $[M+H]^+$ (27).

4.3 - Síntese da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) e da (*E*)-2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxicalcona (**53b**).

Na síntese da (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) começou-se por dissolver a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) (1,50 g; 7,645 mmol) em metanol (37 mL). Por seu lado, na síntese da (*E*)-2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxicalcona (**53b**) dissolveu-se a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**11**) (1,50 g; 7,645 mmol) numa mistura de metanol/DMSO (37:4,5). Sob agitação magnética, adicionou-se uma solução de NaOH (60%) (37 mL). De seguida, adicionou-se o 4-metoxibenzaldeído (**52a**) (1,83 mL; 15,04 mmol) ou o 3,4-dimetoxibenzaldeído (**52b**) (2,54 g; 15,29 mmol) à mistura de reação, deixando-se em agitação durante 3 horas, no primeiro caso, e 4 horas, no segundo caso, à temperatura ambiente. Terminou-se a reação vertendo-se a mistura de reação para um copo com gelo (50 g) e água destilada (100 mL). Adicionou-se uma solução de HCl (20%) até pH = 4. Fez-se a filtração por sucção do sólido obtido. Após dissolução em diclorometano, lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de potássio (300 mL) e com água destilada (3 x 300 mL). Subsequentemente, secou-se a fase orgânica fazendo-a passar por sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, recristalizou-se o resíduo sólido em etanol, resultando na (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) (77%; 1,78 g) e na (*E*)-2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxicalcona (**53b**) (61%, 1,61 g).



(**53a**)

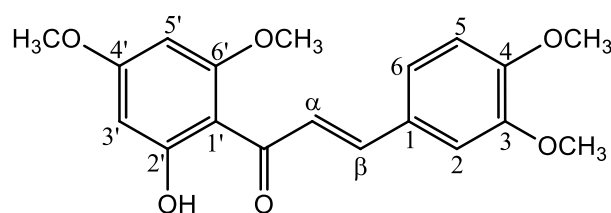
(*E*)-2'-Hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**): sólido cristalino amarelo, p.f. 110-111 °C (recristalizado em etanol, lit.¹⁰⁰ 109-110 °C);

4 - Parte experimental

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,82 (s, 3 H, 4-OCH₃ ou 6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃); 3,84 (s, 3 H, 4-OCH₃ ou 6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃); 3,92 (s, 3 H, 4-OCH₃ ou 6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃); 5,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, H-5'); 6,11 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, H-3'); 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, H-3,5); 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2 H, H-2,6); 7,82 (AB, 2 H, J = 16,1 Hz, H- α,β); 14,44 (s, 1 H, 2'-OH) ppm.

RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ = 55,4 (6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4-OCH₃); 55,6 (6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4-OCH₃); 55,9 (6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4-OCH₃); 91,2 (C-5'); 93,8 (C-3'); 106,3 (C-1'); 114,4 (C-3,5); 125,1 (C- α); 128,3 (C-1); 130,1 (C-2,6); 142,5 (C- β); 161,4 (C-4); 162,5 (C-6'); 166,0 (C-4'); 168,4 (C-2'); 192,6 (C=O) ppm.

EM (ESI) m/z (int.rel.): 337 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).



(*E*)-2'-Hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxicalcona (**53b**): sólido cristalino amarelo, p.f. 156-157 °C (recristalizado em etanol);

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,84 (s, 3 H, 4'-OCH₃); 3,92 (s, 3 H, 6'-OCH₃); 3,93 (s, 3 H, 4-OCH₃); 3,94 (s, 3 H, 3-OCH₃); 5,97 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, H-5'); 6,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, H-3'); 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-5); 7,13 (d, J = 1,8 Hz, 1 H, H-2); 7,22 (dd, J = 8,4 e 1,8 Hz, 1 H, H-6); 7,78 (AB, J = 15,6 Hz, 1 H, H- α); 7,83 (AB, J = 15,6 Hz, 1 H, H- β); 14,41 (s, 1 H, 2'-OH) ppm.

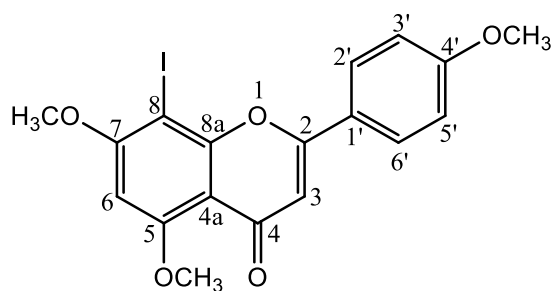
RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ = 55,6 (6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4-OCH₃ ou 3-OCH₃); 55,8 (6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4-OCH₃ ou 3-OCH₃); 55,9 (6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4-OCH₃ ou 3-OCH₃); 56,0 (6'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4-OCH₃ ou 3-OCH₃); 91,3 (C-5'); 93,8 (C-3'); 106,3 (C-1'); 110,4 (C-2); 111,2 (C-5); 122,6 (C-6); 125,4 (C- α); 128,6 (C-1); 142,7 (C- β); 149,1 (C-3); 151,1 (C-4); 162,4 (C-6'); 166,1 (C-4'); 168,4 (C-2'); 192,5 (C=O) ppm.

EM (ESI) m/z (int.rel.): 367 $[M+Na]^+$ (100).

4.4 - Síntese da 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**).

A uma solução de (*E*)-2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxicalcona (**53a**) (0,100 g; 0,3181 mmol), em DMSO (1,0 mL), adicionou-se I_2 (80,7 mg; 0,3180 mmol). A mistura de reação foi refluxada, num banho de areia, durante 45 minutos, sob atmosfera de azoto. No fim da reação, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (25g), água destilada (50 mL) e tiosulfato de sódio penta-hidratado (1 g), observando-se a precipitação dos produtos da reação. Filtrou-se o sólido obtido, que foi depois recuperado em diclorometano (100 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução de tiosulfato de sódio (20%) e com água destilada (3 x 100 mL). Passou-se a fase orgânica por sulfato de sódio anidro para se removerem vestígios de água. Após purificação do resíduo obtido por cromatografia em coluna, usando uma mistura (4:1) de acetato de etilo : diclorometano como eluente, isolou-se a 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) em bom rendimento (77%; 107,3 mg). Outros produtos isolados incluíram a 4',5,7-trimetoxiflavona (**67**) (8%; 7,9 mg), a 3,8-di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**) (4%; 6,7 mg) e o ácido 4-metoxibenzóico (**65**).

Em alguns dos ensaios de ciclização oxidativa/iodação da (*E*)-2'-hidroxicalcona (**53a**) isolou-se α -hidroxi-7-iodo-4,4',6'-trimetoxiaurona (**59**) como produto secundário.



(**54a**)

8-Iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**): sólido amarelo pálido, p.f. 240-243 °C (lit.¹⁶⁰ 236-237 °C);

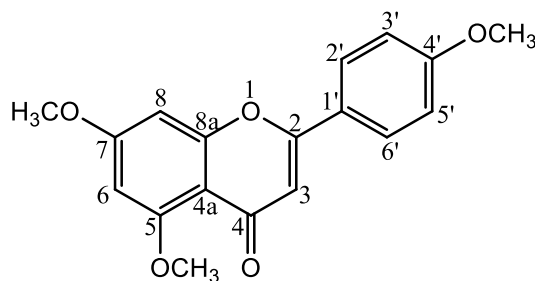
RMN de 1H (300,13 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,89 (s, 3 H, 4'-OCH₃); 4,04 (s, 6 H, 5,7-OCH₃); 6,43 (s,

4 - Parte experimental

1 H, H-6); 6,65 (s, 1 H, H-3); 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H, H-3',5'); 8,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H, H-2',6') ppm.

RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): $\delta = 55,5$ (4'-OCH₃); 56,6 (5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,7 (5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 65,0 (C-8); 91,7 (C-6); 106,8 (C-3); 109,9 (C-4a); 114,4 (C-3',5'); 123,4 (C-1'); 128,2 (C-2',6'); 157,6 (C-8a); 161,2 (C-2); 161,9 (C-4' ou C-5 ou C-7); 162,3 (C-4' ou C-5 ou C-7); 162,5 (C-4' ou C-5 ou C-7); 177,5 (C-4) ppm.

EM (ESI) m/z (int.rel.): 899 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).



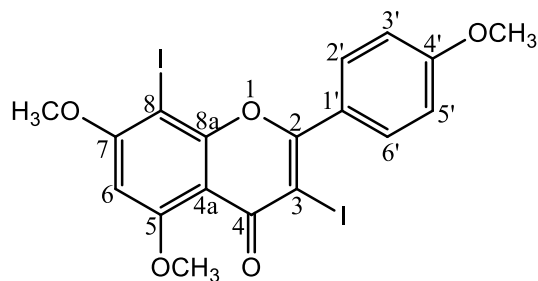
(67)

4',5,7-Trimetoxiflavona (67): sólido esbranquiçado, p.f. 154-156 °C (lit. 158-160 °C);

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,88$ (s, 3 H, 4'-OCH₃); 3,91 (s, 3 H, 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 3,96 (s, 3 H, 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 6,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H, H-6); 6,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H, H-8); 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H, H-3',5'); 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H, H-2',6') ppm.

RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): $\delta = 55,5$ (4'-OCH₃); 55,8 (5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,5 (5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 92,8 (C-8); 96,1 (C-6); 107,7 (C-3); 109,2 (C-4a); 114,4 (C-3',5'); 123,9 (C-1'); 127,6 (C-2',6'); 159,9 (C-8a); 160,1 (C-5 ou C-7); 160,9 (C-2); 162,0 (C-4'); 163,9 (C-5 ou C-7); 177,7 (C-4) ppm.

EM (ESI) m/z (int.rel.): 647 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).



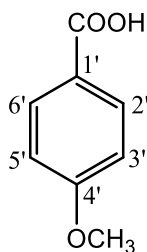
(66)

3,8-Di-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**66**): sólido esbranquiçado;

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,91 (s, 3 H, 4'-OCH₃); 4,03 (s, 6 H, 5,7-OCH₃); 6,45 (s, 1 H, H-6); 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2 H, H-3',5'); 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2 H, H-2',6') ppm.

RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ = 55,5 (4'-OCH₃); 56,6 (5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,8 (5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 63,9 (C-8); 89,2 (C-3); 92,0 (C-6); 106,2 (C-4a); 113,4 (C-3',5'); 126,2 (C-1'); 132,0 (C-2',6'); 157,6 (C-8a); 161,7 (C-2 ou C-5 ou C-7 ou C-4'); 161,8 (C-2 ou C-5 ou C-7 ou C-4'); 161,9 (C-2 ou C-5 ou C-7 ou C-4'); 162,9 (C-5 ou C-7 ou C-4'); 172,7 (C-4) ppm.

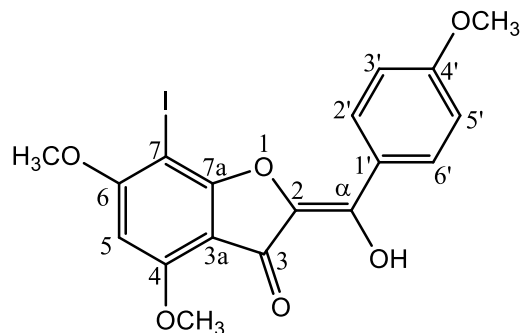
EM (ESI) m/z (int.rel.): 587 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100).



(65)

Ácido 4-metoxibenzóico (**65**): sólido branco;

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,88 (s, 3 H, 4'-OCH₃); 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, H-3',5'); 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, H-2',6'); 13,12 (s, 1 H, COOH) ppm.



(59)

α -Hidroxi-7-iodo-4,4',6-trimetoxiaurona (**59**): sólido esbranquiçado;

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,83 (s, 3 H, 4'- OCH_3); 4,02 (s, 3 H, 5- OCH_3 ou 7- OCH_3); 4,06 (s, 3 H, 5- OCH_3 ou 7- OCH_3); 6,18 (s, 1 H, H-5); 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 2 H, H-3',5'); 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 2 H, H-2',6') ppm.

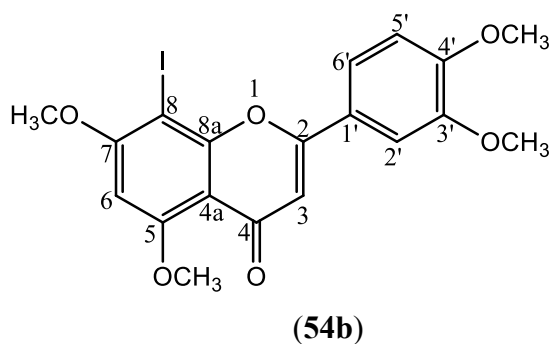
RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ = 55,6 (4'- OCH_3 ou 4- OCH_3 ou 6- OCH_3); 56,6 (4'- OCH_3 ou 4- OCH_3 ou 6- OCH_3); 57,3 (4'- OCH_3 ou 4- OCH_3 ou 6- OCH_3); 58,2 (C-7); 90,0 (C-5); 101,3 (C-2); 103,6 (C-3a); 114,4 (C-3',5'); 124,3 (C-1'); 132,2 (C-2',6'); 161,0 (C-4 ou C-6); 165,0 (C-4'); 168,2 (C-4 ou C-6); 172,2 (C-7a); 188,5 (C- α); 190,5 (C-3) ppm.

EM (ESI) m/z (int.rel.): 493 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (100).

4.5 - Síntese da 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**).

A uma solução de (*E*)-2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxicalcona (**53b**) (0,500 g; 1,452 mmol), em DMSO (5,0 mL), adicionou-se I_2 (0,567 g; 2,234 mmol). A mistura de reação foi refluxada num banho de areia, durante 2 horas, sob atmosfera de azoto. No fim da reação, verteu-se a mistura de reação sobre gelo (50g), água destilada (100 mL) e tiosulfato de sódio pentahidratado (5 g), observando-se a precipitação dos produtos da reação. Filtrou-se o sólido obtido, que foi depois recuperado em diclorometano (200 mL). Lavou-se a fase orgânica com uma solução de tiosulfato de sódio (20%) e com água destilada (3 x 200 mL). Passou-se a fase orgânica por sulfato de sódio anidro para se removerem vestígios de água. Após purificação do resíduo obtido

por cromatografia em coluna, usando uma mistura (4:1) de acetato de etilo : diclorometano como eluente, isolou-se a 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**) pretendida (75%, 509,2 mg).



8-Iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**): sólido amarelo pálido, p.f. 273-275 °C;

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,97 (s, 3 H, 3'-OCH₃); 4,01 (s, 3 H, 4'-OCH₃); 4,04 (s, 6 H, 5,7-OCH₃); 6,44 (s, 1 H, H-6); 6,67 (s, 1 H, H-3); 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, H-5'); 7,64-7,66 (m, 2 H, H-2',6')

RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ = 56,1 (3',4'-OCH₃); 56,6 (5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,8 (5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 64,9 (C-8); 91,8 (C-6); 107,0 (C-3); 109,2 (C-2'); 109,9 (C-4a); 111,2 (C-5'); 119,9 (C-6'); 123,6 (C-1'); 149,2 (C-3'); 151,8 (C-4'); 157,5 (C-8a); 162,0 (C-5 ou C-7); 160,9 (C-2); 162,6 (C-5 ou C-7); 177,5 (C-4) ppm.

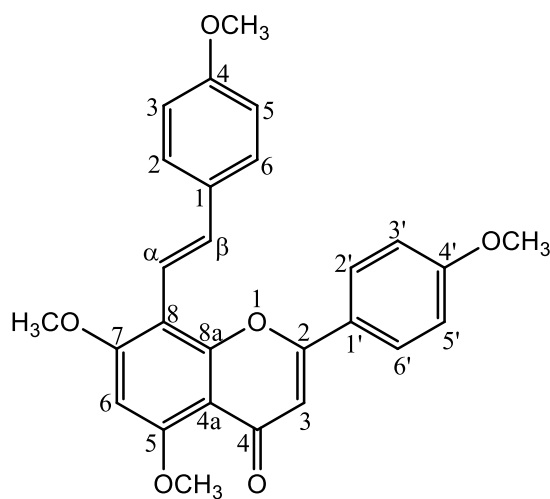
EM (ESI) m/z (int.rel.): 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

4.6 - Síntese da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**).

A uma solução de 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (**54a**) (40,0 mg; 0,09128 mmol), em NMP (1,0 mL), adicionou-se KCl (6,9 mg; 0,0926 mmol), TBAB (48,4 mg; 0,1501 mmol), K₂CO₃ (anidro) (18,9 mg; 0,1368 mmol), PdCl₂ (1,0 mg; 5,64 μmol) e 4-metoxiestireno (**68a**) (62 μL ; 0,461 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C, durante 24 horas, sob atmosfera de azoto. Terminou-se a reação por adição de água destilada (100 mL). O pH foi ajustado a 5 por adição de uma solução de HCl (50%). Posteriormente, extraiu-se o resíduo obtido com CH₂Cl₂ (100 mL),

4 - Parte experimental

tendo-se realizado várias lavagens com água destilada (4 x 200 mL). Subsequentemente, secou-se a fase orgânica, passando-a por sulfato de sódio anidro. Para se removerem quaisquer vestígios de NMP, secou-se a mistura de reação, sob pressão reduzida, usando tolueno como solvente de arraste. Purificou-se o resíduo obtido por TLC preparativa usando misturas (9:1 e 4:1) de CH₂Cl₂ : metanol e CH₂Cl₂ : acetona, respetivamente. A (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**) foi isolada em bom rendimento (87%, 35,2 mg) e a 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**70a**) foi isolada como um produto secundário (<7%).



(**69a**)

(*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**): sólido amarelo pálido, p.f. 224-225 °C;

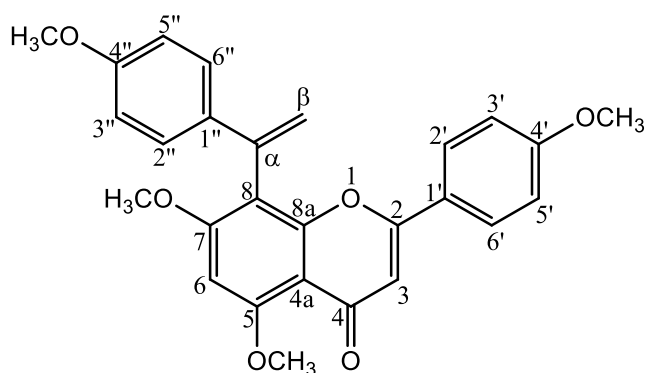
RMN de ¹H (300,13 MHz, CDCl₃): δ = 3,86 (s, 3 H, 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃); 3,88 (s, 3 H, 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃); 4,03 (s, 3 H, 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 4,04 (s, 3 H, 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 6,46 (s, 1 H, H-6); 6,62 (s, 1 H, H-3); 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, H-3'',5''); 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H, H-3',5'); 7,30 (d, *J* = 16,6 Hz, 1 H, H-α); 7,45 (d, *J* = 16,6 Hz, 1 H, H-β); 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, H-2'',6''); 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H, H-2',6') ppm.

RMN de ¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): δ = 55,3 (4''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 55,5 (4''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 55,9 (4''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-

4 - Parte experimental

OCH₃); 56,4 (4''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 91,5 (C-6); 107,3 (C-3); 107,8 (C-8); 109,0 (C-4a); 114,1 (C-3'',5''); 114,4 (C-3',5'); 115,7 (C-α); 124,1 (C-1'); 127,4 (C-2'',6''); 127,9 (C-2',6'); 131,2 (C-1''); 132,4 (C-β); 156,1 (C-8a); 159,1 (C-4''); 159,6 (C-5); 161,0 (C-2 ou C-7); 161,2 (C-5 ou C-7); 162,0 (C-4'); 178,2 (C-4) ppm.

EM (ESI) *m/z* (int.rel.): 445 [M+H]⁺ (100).



(70a)

8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**70a**): sólido amarelo pálido, p.f. 151-152 °C;

RMN de ¹H (300,13 MHz, CDCl₃): δ = 3,78 (s, 3 H, 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 3,82 (s, 3 H, 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 3,88 (s, 3 H, 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 4,05 (s, 3 H, 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 5,25 (d, *J* = 0,7 Hz, 1 H, H-β (1)); 6,02 (d, *J* = 0,7 Hz, 1 H, H-β (2)); 6,50 (s, 1 H, H-6); 6,55 (s, 1 H, H-3); 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H, H-3'',5''); 6,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H, H-3',5'); 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H, H-2',6') ppm.

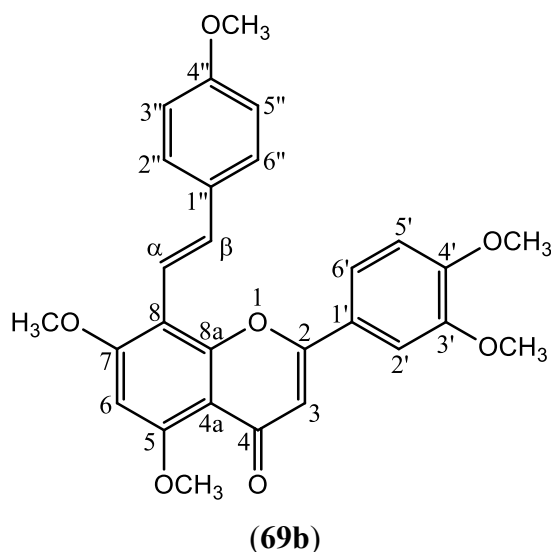
EM (ESI) *m/z* (int.rel.): 445 [M+H]⁺ (100).

4.7 - Síntese da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69b**).

A uma solução de 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69b**) (40,0 mg; 0,08543 mmol), em

4 - Parte experimental

NMP (1,5 mL), adicionou-se KCl (6,4 mg; 0,0858 mmol), TBAB (43,7 mg; 0,1399 mmol), K₂CO₃ (anidro) (17,7 mg; 0,1281 mmol), PdCl₂ (1,0 mg; 5,64 μmol) e 4-metoxiestireno (**68a**) (57 μL; 0,424 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C, durante 24 horas, sob atmosfera de azoto. Terminou-se a reação por adição de água destilada (100 mL). O pH foi ajustado a 5 por adição de uma solução de HCl (50%). Posteriormente, extraiu-se o resíduo obtido com CH₂Cl₂ (100 mL), tendo-se realizado várias lavagens com água destilada (4 x 200 mL). Subsequentemente, secou-se a fase orgânica, passando-a por sulfato de sódio anidro. Para se removerem quaisquer vestígios de NMP, secou-se o resíduo, sob pressão reduzida, usando tolueno como solvente de arraste. Purificou-se o resíduo obtido por TLC preparativa usando misturas (9:1 e 4:1) de CH₂Cl₂ : metanol e CH₂Cl₂ : acetona. A (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69b**) foi isolada em elevado rendimento (90%, 36,6 mg) e a 8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-trimetoxiflavona (**70b**) foi isolada como um produto secundário (<10%).



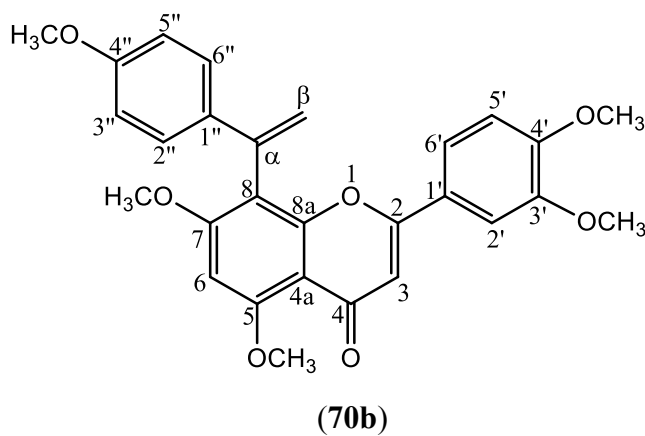
(*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69b**): sólido amarelo pálido, p.f. 207-209 °C;

RMN de ¹H (300,13 MHz, CDCl₃): δ = 3,73 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃); 3,84 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃); 3,94 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃); 4,03 (s, 3 H, 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 4,04 (s, 3 H, 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 6,47 (s, 1 H, H-6); 6,65 (s,

4 - Parte experimental

1 H, H-3); 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H, H-3'',5''); 6,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, H-5'); 7,28 (d, $J = 16,6$ Hz, 1 H, H- α); 7,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H, H-2'); 7,42 (d, $J = 16,6$ Hz, 1 H, H- β); 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H, H-2'',6''); 7,52-7,54 (m, 1 H, H-6') ppm.

RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): $\delta = 55,4$ (4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 55,7 (4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,0 (4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,1 (4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,4 (4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 91,5 (C-6); 107,4 (C-3); 107,9 (C-8); 108,6 (C-2'); 108,9 (C-4a); 111,1 (C-5'); 114,1 (C-3'',5''); 115,9 (C- α); 119,6 (C-6'); 124,3 (C-1'); 127,4 (C-2'',C-6''); 131,2 (C-1''); 132,6 (C- β); 149,2 (C-3'); 151,6 (C-4'); 156,0 (C-8a); 159,2 (C-4''); 159,7 (C-5); 161,0 (C-2 ou C-7); 161,3 (C-2 ou C-7); 178,2 (C-4) ppm.

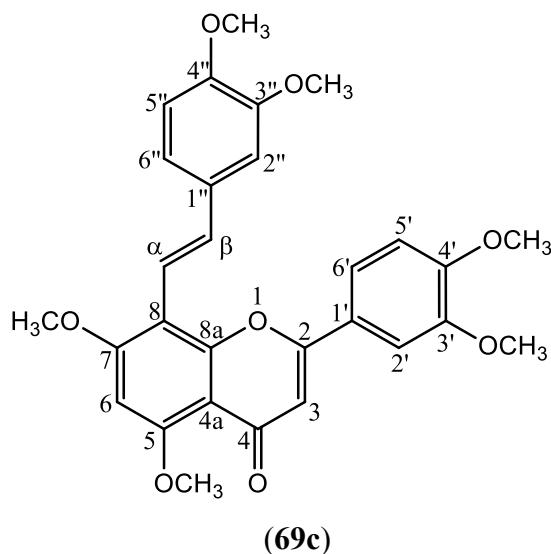


8-[1-(4-metoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**70b**): sólido amarelo pálido;

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,73$ (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 3,77 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 3,87 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 3,90 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 4,06 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 5,24 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H, H- β (1)); 6,05 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H, H- β (2)); 6,50 (s, 1 H, H-6); 6,60 (s, 1 H, H-3); 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H, H-3'',5''); 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H-5'); 7,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H, H-2'); 7,20 (dd, $J = 8,5$ e 2,1 Hz, 1 H, H-6'); 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H, H-2'',6'') ppm.

4.8 - Síntese da (*E*)-8-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69c**).

A uma solução de 8-iodo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**54b**) (40,0 mg; 0,08543 mmol), em NMP (1,5 mL), adicionou-se KCl (6,4 mg; 0,0858 mmol), TBAB (43,7 mg; 0,1399 mmol), K₂CO₃ (anidro) (17,7 mg; 0,1281 mmol), PdCl₂ (1,0 mg; 5,64 μmol) e 3,4-dimetoxiestireno (**68b**) (63 μL; 0,425 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C, durante 24 horas, sob atmosfera de azoto. Terminou-se a reação por adição de água destilada (100 mL). O pH foi ajustado a 5 por adição de uma solução de HCl (50%). Posteriormente, extraiu-se o resíduo obtido com CH₂Cl₂ (100 mL), tendo-se realizado várias lavagens com água destilada (4 x 200 mL). Subsequentemente, secou-se a fase orgânica, passando-a por sulfato de sódio anidro. Para se removerem quaisquer vestígios de NMP, secou-se o resíduo, sob pressão reduzida, usando tolueno como solvente de arraste. Purificou-se a mistura de reação por TLC preparativa usando misturas (9:1 e 4:1) de CH₂Cl₂ : metanol e CH₂Cl₂ : acetona. A (*E*)-8-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69c**) foi isolada em elevado rendimento (93%, 40,2 mg) e a 8-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**65c**) foi isolada como um produto secundário (3%, 1,1 mg).



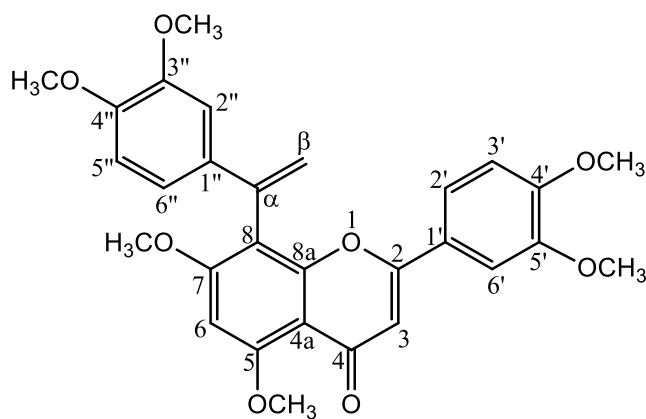
(*E*)-8-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**69c**): sólido amarelo pálido, p.f. 211-213 °C;

RMN de ¹H (300,13 MHz, CDCl₃): δ = 3,72 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 3''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃); 3,92 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 3''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃); 3,94 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou

4 - Parte experimental

3''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃); 3,94 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 3''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃); 4,04 (s, 3 H, 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 4,05 (s, 3 H, 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 6,48 (s, 1 H, H-6); 6,65 (s, 1 H, H-3); 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H-5''); 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H-5'); 7,07 (dd, $J = 8,2$ e $1,8$ Hz, 1 H, H-6''); 7,10 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H, H-2''); 7,27 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H, H- α); 7,40 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H, H- β); 7,40 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H, H-2'); 7,53 (dd, $J = 8,5$ e $2,1$ Hz, 1 H, H-6') ppm.

RMN de ¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): $\delta = 55,8$ (3''-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 55,9 (3''-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,0 (3''-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,0 (3''-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,1 (3''-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 56,4 (3''-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 3'-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 91,5 (C-6); 107,5 (C-3); 107,9 (C-8); 108,7 (C-2''); 108,8 (C-2'); 109,0 (C-4a); 111,1 (C-5'); 111,3 (C-5''); 116,3 (C- α); 119,4 (C-6''); 119,6 (C-6'); 124,4 (C-1'); 131,6 (C-1''); 132,9 (C- β); 148,9 (C-3''); 149,2 (C-3'); 149,3 (C-4''); 151,7 (C-4'); 156,1 (C-8a); 159,8 (C-5); 160,9 (C-2 ou C-7); 161,3 (C-2 ou C-7); 178,2 (C-4) ppm.



(70c)

8-[1-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (**70c**): sólido amarelo pálido;

RMN de ¹H (300,13 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,73$ (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 3''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 3,84 (s, 6 H, 3'-OCH₃ ou 3''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 3,88 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 3''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 3,89 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 3''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃);

4,07 (s, 3 H, 3'-OCH₃ ou 3''-OCH₃ ou 4'-OCH₃ ou 4''-OCH₃ ou 5-OCH₃ ou 7-OCH₃); 5,27 (s, 1 H, H-β (1)); 6,05 (s, 1 H, H-β (2)); 6,50 (s, 1 H, H-6); 6,59 (s, 1 H, H-3); 6,73-6,76 (m, 1 H, H-6''); 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H-5''); 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, H-5'); 7,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H, H-2''); 7,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H, H-2'); 7,20 (dd, $J = 8,6$ e $2,0$ Hz, 1 H, H-6') ppm.

4.9 - Síntese de (*E*)-8-estirilflavonas poli-hidroxiladas.

Realizaram-se duas tentativas de desmetilação da (*E*)-8-[2-(4-metoxifenil)vinil]-4',5,7-trimetoxiflavona (**69a**). Num primeiro ensaio, adicionou-se uma solução de tribrometo de boro (1 mM) (1,2 mL; 1,20 mmol) a uma mistura, arrefecida à temperatura de -78 °C (num banho criostático de 2-propanol), de (*E*)-8-estirilflavona **69a** (50,0 mg; 0,1125 mmol) em diclorometano (15 mL) destilado na hora. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética, durante 13 dias, à temperatura ambiente, tendo ocorrido a evaporação à secura entre o 8º e o 13º dia. Num segundo ensaio, adicionou-se uma solução de tribrometo de boro (1,2 mL; 1,20 mmol) a uma mistura, arrefecida à temperatura de 0 °C, de (*E*)-8-estirilflavona **69a** (50,0 mg; 0,1125 mmol) em diclorometano (15 mL) destilado na hora. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética, durante 14 dias, à temperatura ambiente. Em ambos os ensaios, verteu-se água destilada (50 mL) e gelo (10 g) sobre as misturas de reação. De seguida, filtraram-se os precipitados, tendo estes sido lavados, primeiro, com água destilada e, posteriormente, com hexano. Por fim, secaram-se os resíduos sólidos sob vácuo.

CAPÍTULO 5 - Bibliografía

5 - Bibliografia.

- ¹ A.M.S. Silva, Tese de Doutorado, Universidade de Aveiro, **1993**.
- ² T. Iwashina, *J. Plant Res.*, **2000**, *113*, 287-299.
- ³ N.C. Cook e S. Samman, *J. Nutr. Biochem.*, **1996**, *7*, 66-76.
- ⁴ F. Ververidis, E. Trantas, C. Douglas, G. Vollmer, G. Kretzschmar e N. Panopoulos, *Biotechnol. J.*, **2007**, *2*, 1214-1234.
- ⁵ Z. Nowakowska, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 125-137.
- ⁶ A.P. Rauter, B.J. Herold, D. Horton, G. Moss, I. Schomburg, K.H. Hellwich e M. Ennis, em “Nomenclature of Flavonoids (IUPAC Provisional Recommendations)”, **2013**.
- ⁷ J. Rigaudy e S.P. Klesney, em “IUPAC Recommendations 1979. Nomenclature of Organic Chemistry (the 'Blue Book')”, Eds. J. Rigaudy e S.P. Klesney, Pergamon Press, Oxford, **1979**.
- ⁸ P. Pietta e C. Gardana, em “Flavonoids in Health Disease”, ed. C.A. Rice-Evans e L. Packer, Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, **2003**, Cap. 2, p. 43.
- ⁹ K.S. Gould e C. Lister, em “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”, ed. Ø.M. Andersen e K.R. Markham, CRC Press, Boca Raton, **2006**, Cap. 8, p. 397.
- ¹⁰ P. Pietta e C. Gardana, em “Flavonoids in Health Disease”, ed. C.A. Rice-Evans e L. Packer, Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, **2003**, Cap. 2, p. 44.
- ¹¹ P.M. Dewick, em “Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach”, Wiley, Reino Unido, **2001**, Cap. 5, p. 211.
- ¹² P. Pietta e C. Gardana, em “Flavonoids in Health Disease”, ed. C.A. Rice-Evans e L. Packer, Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, **2003**, Cap. 2, p. 46.
- ¹³ P.M. Dewick, em “Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach”, Wiley, Reino Unido, **2001**, Cap. 4, p. 153.
- ¹⁴ J.A.M. Kyle e G.G. Duthie, em “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”, ed. Ø.M. Andersen e K.R. Markham, CRC Press, Boca Raton, **2006**, Cap. 4, p. 228.

- ¹⁵ J.A.M. Kyle e G.G. Duthie, em “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”, ed. Ø.M. Andersen e K.R. Markham, CRC Press, Boca Raton, **2006**, Cap. 4, p. 238-239.
- ¹⁶ J. González-Gallego, S. Sánchez-Campos e M.J. Tuñón, *Nutr. Hosp.*, **2007**, *22*, 287-293.
- ¹⁷ P. Montoro, A. Braca, C. Pizza e N. Tommasi, *Food Chem.*, **2005**, *92*, 349-355.
- ¹⁸ K.S. Gould e C. Lister, em “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”, ed. Ø.M. Andersen e K.R. Markham, CRC Press, Boca Raton, **2006**, Cap. 8, p. 398.
- ¹⁹ S. Takamatsu, A.M. Galal, S.A. Ross, D. Ferreira, M.A. ElSohly, A.S. Ibrahim e F.S. El-Feraly, *Phytother. Res.*, **2003**, *17*, 963-966.
- ²⁰ V. Ávila, S.G. Bertolotti, S. Criado, N. Pappano, N. Debattista e N.A. Garcia, *Int. J. Food Sci. Tech.*, **2001**, *36*, 25-33.
- ²¹ I. Hayakawa, A. Ikeda, T. Chinen, T. Usui e H. Kigoshi, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 5745-5756.
- ²² F.S. Hogan, N.K. Krishnegowda, M. Mikhailova e M.S. Kahlenberg, *J. Surg. Res.*, **2007**, *143*, 58-65.
- ²³ M. Cabrera, M. Simoens, G. Falchi, M.L. Lavaggi, O.E. Piro, E.E. Castellano, A. Vidal, A. Azqueta, A. Monge, A.L. de Ceráin, G. Sagrera, G. Seoane, H. Cerecetto e M. González, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3356-3367.
- ²⁴ T.T. Dao, J.W. Oh, Y.S. Chi, H.P. Kim, K. Sin e H. Park, *Arch. Pharm. Res.*, **2003**, *26*, 581-584.
- ²⁵ T. Guardia, A.E. Rotelli, A.O. Juarez e L.E. Pelzer, *Il Farmaco*, **2001**, *56*, 683-687.
- ²⁶ M. Funakoshi-Tago, K. Nakamura, K. Tago, T. Mashino e T. Kasahara, *Int. Immunopharmacol.*, **2011**, *11*, 1150-1159.
- ²⁷ K. Lee, S.H. Moon, K. Kim, A.F. Mendonca e H. Paik, *Food Sci. Biotechnol.*, **2010**, *19*, 257-261.
- ²⁸ M.A. Alvarez, N.B. Debattista e N.B. Pappano, *Folia Microbiol.*, **2008**, *53*, 23-28.
- ²⁹ T. Fukai, A. Marumo, K. Kaitou, T. Kanda, S. Terada e T. Nomura, *Fitoterapia*, **2002**, *73*, 536-539.
- ³⁰ M. Marder, H. Viola, C. Wasowski, C. Wolfman, P.G. Waterman, B.K. Cassels, J.H. Medina e A.C. Paladini, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1996**, *223*, 384-389.

- ³¹ H. Viola, M. Marder, C. Wolfman, C. Wasowski, J.H. Medina e A.C. Paladini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 373-378.
- ³² C.X. Qin, X. Chen, R.A. Hughes, S.J. Williams e O.L. Woodman, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 1874-1884.
- ³³ S. Wang, X. Han, X. Li, D. Ren, X. Wang e H. Lou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 6411-6415.
- ³⁴ C. Conti, P. Mastromarino, P. Goldoni, G. Portalone e N. Desider, *Antiviral Chem. Chemother.*, **2005**, 16, 267-276.
- ³⁵ G. Yang e D. Chen, *Chem. Biodivers.*, **2008**, 5, 1419-1424.
- ³⁶ F. Wei, S. Ma, L. Ma, P.P. But, R. Lin e I.A. Khan, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 650-653.
- ³⁷ J. Arct e K. Pytkowska, *Clin. Dermatol.*, **2008**, 26, 347-357.
- ³⁸ P. Chuarienthong, N. Lourith e P. Leelapornpisid, *Int. J. Cosmetic Sci.*, **2010**, 32, 99-106.
- ³⁹ P.E. Laks e M.S. Pruner, *Phytochemistry*, **1989**, 28, 87-91.
- ⁴⁰ N.C. Veitch e R.J. Grayer, em “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”, ed. Ø.M. Andersen e K.R. Markham, CRC Press, Boca Raton, **2006**, Cap. 16, p. 1003-1004.
- ⁴¹ J. Wu, J. Li, Y. Cai, Y. Pan, F. Ye, Y. Zhang, Y. Zhao, S. Yang, X. Li e G. Liang, *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 8110-8123.
- ⁴² W.J. Chen, M.S. Yun, F. Deng e Y. Yogo, *Weed Biol. Manag.*, **2004**, 4, 235-238.
- ⁴³ C. Díaz-Tielas, E. Grana, T. Sotelo, M.J. Reigosa e A.M. Sánchez-Moreiras, *Plant, Cell Environ.*, **2012**, 35, 1500-1517.
- ⁴⁴ O. Kayser e F. Kiderlen, *Phytother. Res.*, **2001**, 15, 148-152.
- ⁴⁵ A. Detsi, M. Majdalani, C.A. Kontogiorgis, D. Hadjipavlou-Litina e P. Kefalas, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 8073-8085.
- ⁴⁶ P.M. Dewick, em “Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach”, Wiley, Reino Unido, **2001**, Cap. 4, p. 150.

- ⁴⁷ S. Martens e A. Mitho, *Phytochemistry*, **2005**, 66, 2399-2407.
- ⁴⁸ S. Ducki, R. Forrest, J.A. Hadfield, A. Kendall, N.J. Lawrence, A.T. McGown e D. Rennison, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 1051-1056.
- ⁴⁹ Y. Xia, Z. Yang, P. Xia, K.F. Bastow, Y. Nakanishi e K. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 699-701.
- ⁵⁰ M.P. Neves, R.T. Lima, K. Choosang, P. Pakkong, M.S.J. Nascimento, M.H. Vasconcelos, M. Pinto, A.M.S. Silva e H. Cidade, *Chem. Biodivers.*, **2012**, 9, 1133-1143.
- ⁵¹ K.R. Ethiraj, J. Mathew Aranjani e F.N. Khan, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 5408-5417.
- ⁵² X. Fang, B. Yang, Z. Cheng, M. Yang, N. Su, L. Zhou e J. Zhou, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2013**, 346, 292-299.
- ⁵³ S.F. Nielsen, M. Larsen, T. Boesen, K. Schønning e H. Kromann, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2667-2677.
- ⁵⁴ A. Mobinikhaledi, M. Kalhor e H. Jamalifar, *Med. Chem. Res.*, **2012**, 21, 1811-1816.
- ⁵⁵ R. Kumar, J. Arora, A.K. Prasad, N. Islam e A.K. Verma, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 5624-5631.
- ⁵⁶ J. Park, H.J. Jeong, Y.M. Kim, S. Park, M. Rho, K.H. Park, Y.B. Ryu e W.S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 5602-5604.
- ⁵⁷ G. Du, J. Han, W. Kong, W. Zhao, H. Yang, G. Yang, X. Gao e Q. Hu, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2013**, 34, 1263-1265.
- ⁵⁸ R. Kumar, P. Sharma, A. Shard, D.K. Tewary, G. Nadda e A.K. Sinha, *Med. Chem. Res.*, **2012**, 21, 922-931.
- ⁵⁹ N. Yadav, S.K. Dixit, A. Bhattacharya, L.C. Mishra, M. Sharma, S.K. Awasthi, V.K. Bhasin, *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2012**, 80, 340-347.
- ⁶⁰ N. Tadigoppula, V. Korthikunta, S. Gupta, P. Kancharla, T. Khaliq, A. Soni, R. K. Srivastava, K. Srivastava, S. K. Puri, K.S.R. Raju, Wahajuddin, P.S. Sijwali, V. Kumar e I.S. Mohammad, *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 31-45.
- ⁶¹ T.P. Barbosa, S.C.O. Sousa, F.M. Amorim, Y.K.S. Rodrigues, P.A.C. de Assis, J.P.A. Caldas, M.R.

- Oliveira, M.L.A.A. Vasconcellos, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 4250-4256.
- ⁶² J. Wu, J. Li, Y. Cai, Y. Pan, F. Ye, Y. Zhang, Y. Zhao, S. Yang, X. Li e G. Liang, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8110-8123.
- ⁶³ J. Jeon, S. Kim, C.G. Kim, J. Kim e J. Jun, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2012**, *33*, 953-957.
- ⁶⁴ V. Kumar, S. Kumar, M. Hassan, H. Wu, R.K. Thimmulappa, A. Kumar, S.K. Sharma, V.S. Parmar, S. Biswal e S.V. Malhotra, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 4147-4159.
- ⁶⁵ P.M. Sivakumar, P.K. Prabhakar e M. Doble, *Med. Chem. Res.*, **2011**, *20*, 482-492.
- ⁶⁶ S. Shenvi, K. Kumar, K.S. Hatti, K. Rijesh, L. Diwakar, G.C. Reddy, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *62*, 435-442.
- ⁶⁷ I. Serifí, F. Tsopelas, A. Kypreou, M. Ochsenkühn-Petropoulou, P. Kefalas e A. Detsi, *J. Phys. Org. Chem.*, **2013**, *26*, 226-231.
- ⁶⁸ J.A.M. Kyle e G.G. Duthie, em “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”, ed. Ø.M. Andersen e K.R. Markham, CRC Press, Boca Raton, **2006**, Cap. 4, p. 237.
- ⁶⁹ J.A.M. Kyle e G.G. Duthie, em “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”, ed. Ø.M. Andersen e K.R. Markham, CRC Press, Boca Raton, **2006**, Cap. 4, p. 232.
- ⁷⁰ J.A.M. Kyle e G.G. Duthie, em “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”, ed. Ø.M. Andersen e K.R. Markham, CRC Press, Boca Raton, **2006**, Cap. 4, p. 230.
- ⁷¹ P.C.H. Hollman e I.C.W. Arts, *J. Sci. Food Agric.*, **2000**, *80*, 1081-1093.
- ⁷² O. Talhi e A.M.S. Silva, *Curr. Org. Chem.*, **2012**, *16*, 859-896.
- ⁷³ K.M. Valant-Vetschera e E. Wollenweber, em “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”, ed. Ø.M. Andersen e K.R. Markham, CRC Press, Boca Raton, **2006**, Cap. 12, p. 617-618.
- ⁷⁴ N.M. Kim, J. Kim, H.Y. Chung e J.S. Choi, *Arch. Pharm. Res.*, **2000**, *23*, 237-239.
- ⁷⁵ J.B. Harborne e C.A. William, *Phytochemistry*, **2000**, *55*, 481-504.
- ⁷⁶ J.O. Siqueira, G.R. Safir e M.G. Nair, *New Phytol.*, **1991**, *118*, 87-93.

- ⁷⁷ W.J. Broughton, S. Jabbouri e X. Perret, *J. Bacteriol.*, **2002**, 182, 5641-5652.
- ⁷⁸ M.S.J. Simmonds, *Phytochemistry*, **2003**, 64, 21-30.
- ⁷⁹ A. Basile, S. Sorbo, J.A. López-Sáez e R. Castaldo-Cobianchini, *Phytochemistry*, **2003**, 62, 1145-1151.
- ⁸⁰ M. Lahlou, *Pharm. Biol.*, **2004**, 3, 258-261.
- ⁸¹ C. Kong, W. Liang, F. Hu, X. Xu, P. Wang, Y. Jiang e B. Xing, *Plant Soil*, **2004**, 264, 149-157.
- ⁸² H.X. Xu e S.F. Lee, *Phytother. Res.*, **2001**, 15, 39-43.
- ⁸³ E.U. Mughal, M. Ayaz, Z. Hussain, A. Hasan, A. Sadiq, M. Riaz, A. Malik, S. Hussain e M.I. Choudharyb, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4704-4711.
- ⁸⁴ S. Roy e P. Chatterjee, *Ind. Crops Prod.*, **2010**, 32, 375-380.
- ⁸⁵ M.M. Senthamilselvi, D. Kesavan e N. Sulochana, *Org. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 2:19.
- ⁸⁶ C. Wang, H. Li, W. Menga e F. Qing, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4456-4458.
- ⁸⁷ S. Kilani-Jaziri, V. Frachet, W. Bhourri, K. Ghedira, L. Chekir-Ghedira e X. Ronot, *Drug Chem. Toxicol.*, **2012**, 35, 1-10.
- ⁸⁸ Y. Shi, D. Wu, Z. Sun, J. Yang, H. Chai, L. Tang e Y. Guo, *Phytother. Res.*, **2012**, 26, 1410-7.
- ⁸⁹ G. Casano, A. Dumètre, C. Pannecouque, S. Hutter, N. Azas e M. Robin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 6012-6023.
- ⁹⁰ B. D'Abrosca, S. Pacifico, M. Scognamiglio, G. D'Angelo, S. Galasso, P. Monaco e A. Fiorentino, *Nat. Prod. Res.*, **2013**, 27, 356-363.
- ⁹¹ D. Zielinska e H. Zielinski, *Food Chem.*, **2011**, 124, 672-678.
- ⁹² J. Hyun, Y. Woo, D. Hwang, G. Jo, S. Eom, Y. Lee, J.C. Park e Y. Lim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 5510-5513.
- ⁹³ D. Ribeiro, M. Freitas, S.M. Tomé, A.M.S. Silva, G. Porto e E. Fernandes, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 67, 280-292.

- ⁹⁴ H. Lim, J.H. Jin, H. Park e H.P. Kim, *Eur. J. Pharmacol.*, **2011**, 670, 617-622.
- ⁹⁵ R.N. Khanna e T.R. Seshadri, *Indian J. Chem.*, **1963**, 1, 385.
- ⁹⁶ A.Y. Shaw, C. Chang, H. Liao, P. Lu, H. Chen, C. Yang, H. Li, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 2552-2562.
- ⁹⁷ S.M. Tomé, Tese de Mestrado, Universidade de Aveiro, **2010**.
- ⁹⁸ B.A. Bohm, em "The Flavonoids-Advances in Research Since 1986", Ed. J.B. Harborne. Chapman and Hall, Londres, **1994**, Cap. 9, p. 428.
- ⁹⁹ T.A. Geissman e R.O. Clinton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 697-700.
- ¹⁰⁰ P. Boeck, C.A.B. Falcão, P.C. Leal, R.A. Yunes, V.C. Filho, E.C. Torres-Santos e B. Rossi-Bergmann, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 1538-1545.
- ¹⁰¹ M.S. Rao, J. Kotes, R. Narukulla e H. Duddeck, *Arkivoc*, **2004**, xiv, 96-102.
- ¹⁰² A.I.R.N.A. Barros e A.M.S. Silva, *Monatsh. Chem.*, **2006**, 137, 1505-1528.
- ¹⁰³ P. Venkatesan e T. Maruthavanan, *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 48, 1181-1186.
- ¹⁰⁴ A.G. Doshi, P.A. Soni e B.J. Ghiya, *Indian J. Chem.*, **1986**, 25B, 759.
- ¹⁰⁵ B.R. Nawghare, S.S. Sakate e P.D. Lokhande, *J. Heterocycl. Chem.*, **2013**, 00, 00.
- ¹⁰⁶ G. Casano, A. Dumétre, C. Pannecouque, S. Hutter, N. Azas e M. Robin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 6012-6023.
- ¹⁰⁷ V. Anuradha, P.V. Srinivas, R.R. Rao, K. Manjulatha, M.G. Purohit e M.J. Rao, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 6820-6826.
- ¹⁰⁸ S.R. Sarda, W.N. Jadhav e R.P. Pawar, *Int. J. ChemTech. Res.*, **2009**, 1, 539-543.
- ¹⁰⁹ M. Gupta, S. Pault, R. Gupta e A. Loupy, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2000**, 32, 280-283.
- ¹¹⁰ J.K. Makrandi e K. Seema, *Chem. Ind. (London)*, **1989**, 607.
- ¹¹¹ J.R. Pfister, W.E. Wymann, M.E. Schuler e A.P. Roszkowski, *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 335-338.
- ¹¹² K. Gulácsi, G. Litkei, S. Antus, T.E. Gunda, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13867-13876.

- ¹¹³ K. Lmafuku, M. Honda e J.F.W. Mcomie, *Synthesis*, **1987**, 2, 199-201.
- ¹¹⁴ A.S. Zambare, J.N. Sanghetti, N.D. Kokare e D.B. Shinde, *Chin. Chem. Lett.*, **2009**, 20, 171-174.
- ¹¹⁵ N. Hans e S.K. Grover, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1021.
- ¹¹⁶ S. Mavel, B. Dikic, S. Palakas, P. Emond, I. Greguric, A.G. de Gracia, F. Mattner, M. Garrigos, D. Guilloteau e A. Katsifis, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 1599-1607.
- ¹¹⁷ N. Narasimhachari e T.R. Seshadri, *Proc. Ind. Acad. Sci.*, **1949**, 30, 151-162.
- ¹¹⁸ W. Fatima, J. Iqbal, V. Manchanda, W.A. Shaida e W. Rohaman, *J. Chem. Res. (S)*, **1984**, 298.
- ¹¹⁹ H.S. Mahal, H.S. Rai e K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.*, **1935**, 866-868.
- ¹²⁰ U.K. Mallik, M.M. Saha e A.K. Mallik, *Indian J. Chem.*, **1989**, 28B, 970-972.
- ¹²¹ O. Prakash, S. Pahuja e R.M. Moriarty, *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 1417-1422.
- ¹²² O.V. Singh e R.P. Kapoor, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 1459-1462.
- ¹²³ C.G. Shanker, B.V. Mallaiah e G. Srimannarayana, *Synthesis*, **1983**, 4, 310-311.
- ¹²⁴ O.V. Singh, M. Muthukrishnan e G. Raj, *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 2723-2728.
- ¹²⁵ A.J. Joshi, M.K. Gadhwal, U.J. Joshi, P. D'Mello, R. Sinha e G. Govil, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 4293-4299.
- ¹²⁶ F. Boersa, B. Denga, G. Lemibrea, J. Lepoivrea, A. De Groota, R. Donunissea e A.J. Vlietinck, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **1997**, 330, 313-316.
- ¹²⁷ P. Kumar e M.S. Bodas, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3821-3823.
- ¹²⁸ G. Kraus e V. Gupta, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5278-5280.
- ¹²⁹ A. Bianco, C. Cavarischia, A. Farina, M. Guiso e C. Marra, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 9107-9109.
- ¹³⁰ A.G. Doshi, P.A. Soni e B.J. Ghiya, *Indian J. Chem.*, **1986**, 25B, 759.
- ¹³¹ N. Kornblum, W. J. Jones e G. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4113.
- ¹³² (a) T. Aida, T. Akasaka, N. Furukawa e S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, 49, 1117;

- (b) T. Aida, T. Akasaka, N. Furukawa e S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 1441.
- ¹³³ G. Casano, A. Dumétre, C. Pannecouque, S. Hutter, N. Azas e M. Robin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 6012-6023.
- ¹³⁴ A.M.S. Silva, D.C.G.A. Pinto e J.A.S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5899-5902.
- ¹³⁵ D.C.G.A. Pinto e A.M.S. Silva, *Curr. Org. Synth.*, **2012**, *9*, 561-572.
- ¹³⁶ D.C.G.A. Pinto, A.M.S. Silva e J.A.S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9459-9460.
- ¹³⁷ D.C.G.A. Pinto, A.M.S. Silva e J.A.S. Cavaleiro, *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1887-1893.
- ¹³⁸ L. Larsen, D.H. Yoon e R.T. Weavers, *Synth. Commun.*, **2009**, *39*, 2935-2948.
- ¹³⁹ H. Park, T.T. Dao e H.P. Kim, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 943-948.
- ¹⁴⁰ T.T. Dao, S.B. Kim, K. Sin, S. Kim, H.P. Kim e H. Park, *Arch. Pharm. Res.*, **2004**, *27*, 278-282.
- ¹⁴¹ K. Lu, J. Chu, H. Wang, X. Fu, D. Quan, H. Ding, Q. Yao e P. Yu, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 6345-6348.
- ¹⁴² D.E. Zembower e H. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9300-9305.
- ¹⁴³ F.J. Zhang e Y.L. Li, *Synthesis*, **1993**, 565-567.
- ¹⁴⁴ R.F. Heck, *Org. React.*, **1982**, *27*, 345.
- ¹⁴⁵ F. Ozawa, A. Kubo e T. Hayashi, *Chem. Lett.*, **1992**, 2177-2180.
- ¹⁴⁶ (a) P.J. Guiry, A.J. Hennessy e J.P. Cahill, *Top. Catal.*, **1997**, *4*, 311; (b) W. Cabri e I. Candiani, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 2.
- ¹⁴⁷ I.P. Beletskaya e A.V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009-3066.
- ¹⁴⁸ T. Patonay, A. Vasas, A. Kiss-Szikszai, A.M.S. Silva e J.A.S. Cavaleiro, *Aust. J. Chem.*, **2010**, *63*, 1582-1593.
- ¹⁴⁹ A. Vasas, T. Patonay, K. Kónya, A.M.S. Silva e J.A.S. Cavaleiro, *Aust. J. Chem.*, **2011**, *64*, 647-657.
- ¹⁵⁰ S. Fekete, T. Patonay, A.M.S. Silva e J.A.S. Cavaleiro, *Arkivoc*, **2012**, *v*, 210-225.

- ¹⁵¹ C.M.M. Santos, A.M.S. Silva e J.A.S. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2642-2660.
- ¹⁵² T. Jeffery, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10113-10130.
- ¹⁵³ D.H.A. Rocha, D.C.G.A. Pinto, A.M.S. Silva, T. Patonay e J.A.S. Cavaleiro, *Synlett*, **2012**, 23, 559-564.
- ¹⁵⁴ R.L. Burwell, *Chem. Rev.*, **1954**, 54, 615; E. Staude e F. Patat, em “The Chemistry of the Ether Linkage”, Wiley, Londres, **1967**, Cap. 2.
- ¹⁵⁵ L. Zuo, S. Yao, W. Wang e W. Duan, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 4054-4056.
- ¹⁵⁶ M. Node, K. Nishide, K. Fuji e E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4275-4277.
- ¹⁵⁷ J.F.W. Mcomie, M.L. Watts e D.E. West, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 2289-2292.
- ¹⁵⁸ D.C.G.A. Pinto, Tese de Doutorado, Universidade de Aveiro, **1996**.
- ¹⁵⁹ C.S. Chanotiya, S.S. Sammal e C.S. Mathela, *Indian J. Chem.*, **2005**, 44B, 1922-1926.
- ¹⁶⁰ F.C. Chen, C.T. Chang e T.S. Chen, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 85-87.